

ПОБОЧНОЕ
ДЕЙСТВИЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ВЕЩЕСТВ

**ЭКСПРЕСС-
ИНФОРМАЦИЯ**

59-670

Изда

С
средст
психол
ние и
больши
данные
система
призна
образн
главны

П р е д м е т н ы й у к а з а т е л ь
за 1986 г.

А

- Агранулоцитоз 77(12)х)
- вызванный норамидопирином 18(3)
- медикаментозного происхождения 52(7)
Азатиоприн 40(6)
Аклофенак 72(11)
Аллергия медикаментозная, диагностика в 71(11)
Аллопуринол 13(2), 72(11)
- побочное действие его у детей 61(8)
Алоэ 40(6)
Альфа-интерферон в лечении рака 29(4)
Альфа-метилдофа 31(4)
Альфа-метил-паратирозин 62(9)
Альфа-метилтирозин 76(12)
Амантадин 62(9), 76(12)
Аметокаин гидрохлорид (дикин), побочное действие его
в офтальмологии 2(1)
Амикацин 52(7)
Амилорид 40(6)
Аминазин 41(6)
Аминептин 31(4)
Аминогликозиды 32(5), 41(6), 61(8)
Амиодарон 22(4), 50(7), 63(9), 64(9)
- побочное действие его 19(3)
Амиодароновый гипертиреоз 19(3)
Ампициллин 72(11)
- побочное действие его у детей 61(8)
Амфотерицин В 32(5)
Анаболические стероиды 51(7)
Андрогены 51(7)

х) Первая цифра - номер реферата, цифра в скобках -
номер выпуска.

- Анемия апластическая 48(7)
- - вызванная внутривенным применением фенитоина и лидокаина 6(I)
 - гемолитическая иммунная, связанная с терапией пробенецидом 28(4)
- Анестетики ингаляционные 32(5)
- Аноректические средства 40(6)
- Антациды 40(6)
- Антибиотики 13(2), 75(II)
- Антигистаминные средства 40(6)
- Антидепрессанты трициклические 76(12)
- Антидиарейные средства 40(6)
- Антикоагулянты 13(2)
- Антиконвульсанты 46(7)
- Антимикробные средства 40(6)
- Антинуклеарные антитела, индуцированные медикаментами 31(4)
- Антиперинуклеарные антитела, индуцированные медикаментами 31(4)
- Антитела антинуклеарные, индуцированные медикаментами 31(4)
- антиперинуклеарные, индуцированные медикаментами 31(4)
- Антихолинергические средства 40(6)
- Антрахиноны 40(6)
- Анузол 40(6)
- Апластическая анемия 48(7)
- - вызванная внутривенным применением фенитоина и лидокаина 6(I)
- Артрит ревматоидный 74(II)
- Артропатия 45(6)
- Асептический менингит 9(2)
- Атропин 40(6)
- побочное действие его в офтальмологии 2(I)
 - системное действие его при глаукоме 1(I)
- Ауротиомалат натрия 78(12)
- Ацебутолол 21(4)

1051-7

Ацетазоламид 65(9)

- побочное действие его в офтальмологии 2(1)

Ацетилсалициловая кислота II(2), I2(2), I3(2), 53(7),
72(II)

Ацетогексамид 66(9)

Ацидоз метаболический выраженный, вызванный ацетазоламидом
65(9)

Б

Бактрим I3(2)

Банк данных о взаимодействии лекарств компьютерный 32(5)

Барбитураты I3(2), 40(6), 46(7), 75(II)

- побочное действие их в офтальмологии 2(1)

- - - - у детей 6I(8)

Бекозим 52(7)

Белладонна, побочное действие ее в офтальмологии 2(1)

Бензодиазепины 40(6)

Бензтропина мезилат 39(5)

Беременность, влияние на нее лекарственных препаратов
35(5), 40(6)

Бесплодие, последствия лечения его кломифеном 58(8)

Бета-блокаторы 45(6), 66(9)

Бета-лактамы антибиотики 72(II)

Бецилан 52(7)

Бисакодил 40(6)

Бисульфат 72(II)

Болезнь сердца ишемическая 46(7)

Борная кислота, побочное действие ее у детей 6I(8)

Бром 72(II)

Бромид панкурония 39(5)

Бромкриптин 76(I2)

Бронхоальвеолярное промывание при поражении легких, выз-
ванном нитрофурантоином I5(2)

Бронхоспазм, вызванный малеатом тимолола 20(4)

Буметанид 40(6)

Бутирофеноны 62(9)

В

Васкулиты воспалительные, вызванные медикаментами I3(2)
- связанные с гиперсенситбилизацией медикаментозного происхождения 72(II)

Вены мезентериальные, тромбоз их, связанный с применением эстрогенов 59(8)

Взаимодействие лекарств 57(8)

- исследование его 32(5)

Витадрал 4I(6)

Витамин А, побочное действие его в офтальмологии 2(I)

- D, побочное действие его в офтальмологии 2(I)

Водная интоксикация 4(I)

Волчанка красная системная II(2)

Вольтарен I3(2)

Воспалительные васкулиты, вызванные медикаментами I3(2)

Г

Гавискон 40(6)

Галазепам 40(6)

Галлюцинации зрительные, вызванные токсичностью флекаинида 47(7)

Галоперидол 25(4), 39(5), 62(9), 76(12)

Гемолитическая анемия иммунная, связанная с терапией про-бенецидом 28(4)

Гентамицин 5(I), 32(5), 4I(6), 42(6), 52(7)

- нефротоксичность его 37(5)

- ототоксичность его 37(5)

Гепарин 49(7), 52(7), 60(8)

Гепаринат кальция 3I(4)

Гепатит, вызванный салицилатами I2(2)

Гепатотоксичность сулиндака 54(7)

Гидантонин I3(2), 75(II)

Гидралазин I3(2), 72(II)

Гидроксизин 43(6)

Гидроксихинолина галогенизированные производные, побочное действие их в офтальмологии 2(I)

Гипергликемия, связанная с терапией клонидином 70(10)
Гиперсенситбилизация к ацebutололу 21(4)
- - медикаментам 72(II)
Гипертиреоз амиодароновый 19(3)
Гипертонус маточный, вызванный окситоцином 38(5)
Гиперчувствительные реакции острого на парацетамол 55(8)
Гипогликемия, вызванная диэопирамидом 23(4)
- - препаратами сульфаниламочевин тяжелой 66(9)
Гипонатриемия, вызванная окситоцином 3(1), 4(1).
Глаукома I(1)
Глибенкламид 66(9)
Глиборнурид 66(9)
Гликлазид 66(9)
Гликопирролат 40(6)
Глипизид 66(9)
Глюкокортикоиды 78(12)
- побочное действие их у детей 61(8)
Гоматропин, побочное действие его в офтальмологии 2(1)
Гормон роста человека, извлеченный из гипофиза 17(3)
Гормональные контрацептивы 51(7)
Гризеофульвин 13(2), 72(II)
Гуанетидин 72(II)
Д
Дантролен 62(9), 76(12)
Дантрон 40(6)
Дексаметазон 19(3)
- побочное действие его в офтальмологии 2(1)
Декстран 72(II)
Декстропропаксифен 74(II)
Диазепам 39(5), 40(6), 62(9)
Дибуталл 40(6)
Дигидантин 13(2), 72(II)
Дигиталис, побочное действие его в офтальмологии 2(1)
- - - у детей 61(8)
Дизартрия, вызванная токсичностью флекаинида 47(7)

Лизопирамид 23(4)

Лизопропифторфосфат (ДФФ), побочное действие его в офтальмологии 2(I)

Линаин, побочное действие его в офтальмологии 2(I)

Линлофенал 3I(4)

- натрий 75(II)

Линкумарины 66(9)

Лимангидринат 40(6)

Лисульфирам 72(II)

Диуретические средства 40(6)

Дифенгидрамин 40(6), 72(II)

Дицикломин 40(6)

Диэтилнитрозамин 5I(7)

Диэтилстильбэстрол 5I(7), 59(8)

Добитрекс 52(7)

Добутамин (добитрекс) 52(7)

Докузат натрия 40(6)

Доннатал 40(6)

D-пеницилламин 3I(4)

Ж

Жалудочно-кишечные препараты, применение их во время беременности и лактации 40(6)

З

Заболелания легких, вызванные сульфасалазином 27(4)

Злокачественный нейролептический синдром 39(5), 62(9), 76(12)

Золота препараты 78(12)

- - побочное действие их в офтальмологии 2(I)

Зрительные галлюцинации, вызванные токсичностью флекаинида 47(7)

И

Ибупрофен 53(7)

Идоксуридин, побочное действие его в офтальмологии 2(I)

Изобруфен 72(II)

Изониазид 3I(4)

- побочное действие его в офтальмологии 2(I)

Изъязвление тонкой кишки медикаментозного происхождения
74(II)

Имипрамин 39(5)

- побочное действие его в офтальмологии 2(I)

Иммунная гемолитическая анемия, связанная с терапией про-
бенацидом 28(4)

- тромбоцитопения 29(4)

Иммунодепрессанты 40(6)

Ингибиторы моноаминоксидазы 66(9)

Индапамид 3I(4)

Индометацин 53(7), 72(II), 74(II)

- побочное действие его в офтальмологии 2(I)

Индоцид I3(2)

Инсулин 52(7)

Интерстициальная пневмония, вызванная амиодароном 50(7)

Инттоксикация водная 4(I)

Иодиды I3(2)

Ипрониазид 72(II)

Ишемическая болезнь сердца 46(7)

К

Калийсберегающие диуретики 40(6)

Калия йодид 72(II)

Кальципарин I3(2)

Кальцитонин синтетический, побочное действие его при
разных формах введения 24(4)

Камиллодерм 4I(6)

Каопектат 40(6)

Карбамазепин 46(7), 72(II)

Карбенициллин 32(5)

Карбидофа 62(9)

Карбутамид 66(9)

Карцинома простаты, последствия лечения ее эстрогенами
59(8)

Каскара 40(6)
 Касторовое масло 40(6)
 Кетоконазол, побочное действие его 16(3)
 Кетопрофен 53(7)
 - угрожающее жизни взаимодействие его с метотрексатом 57(8)
 Кефандол 52(7)
 Кислота ацетилсалициловая 11(2), 12(2), 13(2), 53(7), 72(11)
 - борная, побочное действие ее у детей 61(8)
 - мефенамовая 53(7), 72(11)
 - пипемидиновая 67(9)
 - ретиноевая 30(4)
 - хенодеоксихолиновая 40(6)
 Кишка тонкая, изъязвление ее 74(11)
 Клафоран 52(7)
 Клеточная опухоль яичка после лечения бесплодия кломифеном 58(8)
 Клиндамицин 13(2)
 Кломексин 31(4)
 Кломифен 58(8)
 Клонидин 70(10)
 Клофибрат 66(9)
 Кодеин 13(2)
 Кожа, некроз ее, вызванный гентамицином 5(1)
 - поражения ее 42(6)
 Кокаин гидрохлорид, побочное действие его в офтальмологии 2(1)
 Колистин (колимицин) 52(7)
 Колит некротический, вызванный нейролептиками 25(4)
 Колхицин 72(11)
 Компьютерный банк данных о взаимодействии лекарств 32(5)
 Контрацептивы гормональные 51(7)
 - оральные 13(2), 51(7), 59(8)
 - - побочное действие их в офтальмологии 2(1)

Кортикостероиды 40(6)

- побочное действие их в офтальмологии 2(I)

Котримоксазол 72(II)

Крейтцфельда-Якоба синдром 17(3)

Кризис судорожные, вызванные метронидазолом 26(4)

Кровь, нарушения ее свертываемости, вызванные цефалоспори-
нами 7(I)

Кумарин 13(2)

Л

Лаксативы 40(6)

Лактация, влияние на нее лекарственных препаратов 40(6)

Лактулоза 40(6)

Лароскорбин 52(7)

Левамизол 13(2), 72(II)

Леводопа 31(4), 62(9), 76(12)

Левопед 52(7)

Легкие, влияние на них амиодарона 64(9)

- поражения их, вызванные гиперсенситизацией и ацебуто-
лолу 21(4)

- - - - - нитрофурантоином 15(2)

- - - - - сульфасалазином 27(4)

Легочная эозинофилия медикаментозного происхождения 73(II)

Лейкоз острый 48(7)

Либракс 40(6)

Лидокаин 6(I)

Литий 25(4), 62(9), 76(12)

Лихорадка ревматоидная 12(2)

Ломотил 40(6)

Лоперамид 40(6)

Лоразепам 76(12)

Лумбальная миелография с применением метризамида, побочное
действие ее 9(2)

М

Магнезиальное молоко 40(6)

Малеат тимолола, побочное действие его 20(4)

Масло(а) касторовое 40(6)
- минеральные 40(6)
Маточный гипертонус, вызванный окситоцином 38(5)
Медикаментозная аллергия, диагностика ее 71(II)
Мезентериальные вены, тромбоз их, связанный с применением эстрогенов 59(8)
Маклизин 40(6)
Мелфалан 13(2), 72(II)
Менингит асептический 9(2)
Метаболический ацидоз выраженный, вызванный ацетазоламидом 65(9)
Металлы тяжелые, побочное действие их в офтальмологии 2(I)
Метамуцил 40(6)
Метиловый спирт, побочное действие его в офтальмологии 2(I)
Метоклопрамид 40(6), 68(10)
- усиления его действия гидроксизин 43(6)
Метопролол 45(6)
Метотрексат, побочное действие его у детей 61(8)
- угрожающее жизни взаимодействие его с кетопрофеном 57(8)
Метризамид 9(2)
Метронидазол 26(4), 40(6), 52(7), 78(12)
Мефенамовая кислота 53(7), 72(II)
Миелография люмбальная с применением метризамиде, побочное действие ее 9(2)
Минеральные масла 40(6)
Миноксидил 33(5)
Митрамицин 8(1)
Мозжечковый синдром, вызванный метронидазолом 26(4)
Моксаламтам 7(1)
Молоко магнезильное 40(6)
Н
Надпочечниковая недостаточность острая, связанная с гепарином 49(7)

Напрозин 13(2)
Напроксен 53(7), 72(II), 74(II)
Натрий тиомалат золота 74(II)
Неврологические осложнения, вызванные амиодароном 22(4)
Недостаточность надпочечниковая острая, связанная с гепарином 49(7)
- печени фатальная, связанная с терапией амиодароном 63(9)
- печеночно-почечная острая при лечении митрамицином 8(I)
- почечная, вызванная нестероидными противовоспалительными препаратами 53(7)
Нейролептики, побочное действие их 25(4), 39(5), 62(9), 76(II)
Нейролептический синдром злокачественный 39(5), 62(9), 76(II)
Некроз кожи, вызванный гентамицином 5(I)
Некролиз токсический эпидермальный тяжелый лекарственный 75(II)
Некротический колит, вызванный нейролептиками 25(4)
Неомицин 32(5), 41(6), 42(6)
- сульфат, побочное действие его в офтальмологии 2(I)
Неостигмин, побочное действие его в офтальмологии 2(I)
Нестероидные противовоспалительные препараты 13(2), 36(5), 53(7), 74(II), 75(II), 78(II)
Нефротическая протеинурия, связанная с терапией влонидином 70(II)
Нитраты, побочное действие их в офтальмологии 2(I)
Нитрофурантоин 15(2), 31(4), 56(8)
Нозина 25(4)
Норамидопирин 18(3), 31(4)
О
Оксазепам 40(6)
Окситоцин 3(I), 4(I)
- влияние его на матку 38(5)

- - - - - плод 38(5)

Опухоли печени, связанные с терапией гормональными контрацептивами 51(7)

- яичка клеточные после лечения бесплодия кломифеном 58(8)

Оральные контрацептивы 2(1), 13(2), 59(8)

Острый(ая) лейкоз 48(7)

- надпочечниковая недостаточность, связанная с гепарином 49(7)

- панкреатит, связанный с триметоприм-сульфаметоксазолом 69(10)

- перемежающаяся порфирия, обострение ее при лечении пипемидиновой кислотой 67(9)

- сывороточная болезнь 72(II)

Ототоксические осложнения, вызванные аминогликозидами 41(6), 42(6)

II

Панкреатит острый, связанный с триметоприм-сульфаметоксазолом 69(10)

Панкуроний 39(5), 62(9)

Панкурония бромид (павулон) 52(7)

Парафенилендиамин, побочное действие его в офтальмологии 2(1)

Парацетамол 55(8)

Парагория 40(6)

ПАСК, побочное действие его в офтальмологии 2(1)

Пеницилламин 13(2), 40(6), 72(II), 74(II)

Пенициллин 2(1), 13(2), 73(II)

- побочное действие его в офтальмологии 2(1)

- - - - - у детей 61(8)

- G, побочное действие его 10(2), 72(II)

Пепто-бисмол 40(6)

Перемежающаяся порфирия острая, обострение ее при лечении пипемидиновой кислотой 67(9)

Перикардит, вызванный миноксидилом 33(5)

Петлевые диуретики 40(6)

Печеночно-почечная недостаточность острая при лечении
митрамицином 8(I)

Печень, опухоли ее, связанные с терапией гормональными
контрацептивами 51(7)

- поражения ее у беременных, вызванные введением тербута-
лина 35(5)

- фатальная недостаточность ее, связанная с терапией амио-
дароном 63(9)

Пилокарпин гидрохлорид, побочное действие его в офтальмо-
логии 2(I)

Пипемидиновая кислота 67(9)

Пиразол, побочное действие его у детей 61(8)

Пиразолон 75(II)

- побочное действие его у детей 61(8)

Пироксиям 53(7)

Плазмаферез при лекарственном токсическом эпидермальном
некролизе 75(II)

Плод, нарушения его жизнедеятельности, вызванные оксито-
цином 38(5)

Пневмония интерстициальная, вызванная амиодароном 50(7)

Полиаденопатии 72(II)

Поливитамины 72(II)

Полиневрит, вызванный метронидазолом 26(4)

Полиэстрадиола фосфат 59(8)

Поражения кожи термические, ототоксический риск лечения
их неомицином 42(6)

- легких, вызванные гиперсенситизацией к ацебутололу
21(4)

- - - нитрофурантоином 15(2)

- печени у беременной, вызванные введением тербуталина
35(5)

Порфирия перемежающаяся острая, обострение ее при лечении
пипемидиновой кислотой 67(9)

Почечная недостаточность, вызванная нестероидными противо-
воспалительными препаратами 53(7)

Прамоксин 40(6)
Преднизолон 4I(6), 74(II), 75(II), 78(12)
Преднизон 75(II)
Преждевременные роды 35(5)
Препараты золота 78(12)
- Н 40(6)
Припадки, вызванные инъекцией прокаинновой соли пенициллина G 10(2)
Пробенецид 28(4)
Прогестагены 5I(7)
Прокаиномид 13(2), 3I(4)
Прокаиновая соль пенициллина G, побочное действие ее 10(2)
Прометазин 40(6)
Промывание бронхоальвеолярное 15(2)
Пропантелин 40(6)
Пропилтиоурацил 72(II)
Простата, последствия лечения ее карциномы эстрогенами 59(8)
Протеинурия нефротическая, связанная с терапией клонидином 70(10)
Противовоспалительные препараты нестероидные 13(2), 36(5), 53(7), 74(II), 75(II), 78(12)
Противорвотные средства 40(6)
Противоязвенные препараты 40(6)
Прохлорперазин 40(6), 62(9)
Психоз, вызванный инъекцией прокаинновой соли пенициллина G 10(2)
Пурпура ревматоидная 72(II)
Р
Рак 29(4)
Ранитидин 14(2), 40(6), 44(6), 77(12)
Ревматоидный(ая) артрит 74(II)
- лихорадка 12(2)
- пурпура 72(II)
Рейе синдром 11(2)

Ретиноевая кислота 30(4)

Ритодрин 38(5)

Роды преждевременные 35(5)

С

Салицилаты I2(2), I3(2), 66(9)

Свертываемость крови, нарушения ее, вызываемые цефалоспоридами 7(I)

Седативные средства 40(6)

Сенна 40(6)

Сердце, ишемическая болезнь его 46(7)

- тампонада его 33(5)

Синдром злокачественный нейролептический 39(5), 62(9), 76(I2)

- Крейтцфельда-Якоба I7(3)

- мозжечковый, вызванный метронидазолом 26(4)

- Рейе II(2)

Синтетический кальцитонин, побочное действие его при разных формах введения 24(4)

Системная красная волчанка II(2)

Слабительные средства 40(6)

Соли золота I5(2)

- прокаинового пенициллина G, побочное действие их IO(2)

- серебра, побочное действие их в офтальмологии 2(I)

Спазмолитические средства 40(6)

Спинолактон 40(6), 72(II)

Спирт метиловый, побочное действие его в офтальмологии 2(I)

- этиловый, побочное действие его в офтальмологии 2(I)

Средства для рассасывания камней в желчном пузыре 40(6)

Стероиды анаболические 5I(7)

Стрептомицин, побочное действие его в офтальмологии 2(I)

Судорожные кризы, вызванные метронидазолом 26(4)

Сукралфат 40(6)

Сулиндак 48(7)

- гепатотоксичность его 54(7)

Сульфадиазин, побочное действие его в офтальмологии
2(I)

Сульфаниламиды 2(I), 13(2), 61(8), 66(9), 72(II), 75(II)

- побочное действие их в офтальмологии 2(I)

- - - - у детей 61(8)

Сульфанилмочевина, препараты ее 66(9)

Сульфасалазин 27(4), 40(6)

Сульфат морфина, побочное действие его 34(5)

T

Тампонада сердца с летальным исходом как следствие перикардита, вызванного миноксидилом 33(5)

Темазепам 40(6), 76(12)

Теофиллин, побочное действие его у детей 61(8)

Тербуталин 35(5)

Термические поражения кожи, ототоксический риск лечения их неомицином 42(6)

Тетрабеназин 62(9), 76(12)

Тетрациклины 2(I), 61(8), 72(II), 73(II), 75(II)

- побочное действие их в офтальмологии 2(I)

- - - - у детей 61(8)

Тиазиды 13(2), 40(6)

Тикарциллин 32(5)

Тисридазин 62(9)

Тиоурацил 13(2)

Тобрамицин, взаимодействие его с другими препаратами
32(5)

- нефротоксичность его 37(5)

- ототоксичность его 37(5)

Токолитики 38(5)

Токсический эпидермальный некролиз тяжелый лекарственный
75(II)

Толбутамид 66(9)

Тонкая кишка, изъязвления ее 74(II)

Транквилизаторы 2(I), 40(6), 62(9)

Триамтерен 40(6)

Триметадион 72(II)
Триметобанзамид 40(6)
Триметоприм-сульфаметоксазол 69(10)
Трифлуоперазин 62(9), 76(12)
Трициклические антидепрессанты 76(12)
Тролеандомицин 31(4), 73(II)
Тромбоз мезентериальных вен, связанный с применением
эстрогенов 59(8)
Тромбоцитопения, вызванная гепарином 60(8)
- - ранитидином 44(6)
- иммунная 29(4)
Тяжелые металлы, побочное действие их в офтальмологии
2(I)

Ф

Фармакотерапия в педиатрии 61(8)
Фатальная недостаточность печени, связанная с терапией
амиодароном 63(9)
Фенацетин 61(8), 72(II)
Фенбуфен 53(7), 72(II)
Фенилбутазон 53(7), 66(9), 72(II), 74(II)
Фенилафрин, побочное действие его в офтальмологии 2(I)
Фениндион 31(4)
Фенитоин 6(I), 46(7)
Фенолфталеин 40(6)
Феноперидин 52(7)
Фенопрофен 53(7), 72(II)
Фенотиазины 13(2), 40(6), 72(II), 76(12)
Ферменты поджелудочной железы 40(6)
Физостигмин сульфат, побочное действие его в офтальмо-
логии 2(I)
Флекаинид, токсичность его 47(7)
Флюфеназин 39(5), 62(9)
Флуразепам 40(6)
Фторбипрофен 53(7)
Фуросемид 13(2), 40(6), 72(II)

Х

Хенодеоксихолиновая кислота 40(6)

Хинидин 13(2), 72(II)

Хинин 2(I), 13(2)

Хлорамфеникол 2(I), 42(6), 61(8), 72(II)

- побочное действие его в офтальмологии 2(I)

- - - - у детей 61(8)

Хлордиазепоксид 40(6)

Хлорохин 2(I), 78(12)

- побочное действие его в офтальмологии 2(I)

Хлорпромазин 2(I), 31(4), 39(5), 40(6), 62(9), 76(12)

- побочное действие его в офтальмологии 2(I)

Хлорпропамид 2(I), 13(2), 66(9), 72(II)

- побочное действие его в офтальмологии 2(I)

Хлорталидон 72(II)

Хлортиазид 72(II)

Хлортиазид 59(8)

Холестирамин 40(6)

Хромогликат 13(2), 72(II)

Ц

Цефалоспорины 7(I), 32(5), 61(8), 75(II)

Цефамандол 52(7)

Цефменоксим 7(I)

Цефоперазон 7(I)

Цефотаксим (клафоран) 7(I), 52(7)

Циклофосфамид, побочное действие его у детей 61(8)

Циметидин 13(2), 40(6), 72(II)

Ч

Черепно-мозговые осложнения, вызванные ранитидином
14(2)

Ш

6-меркаптопурин 40(6)

- побочное действие его у детей 61(8)

20 коп.

Индекс

57958
13

С о д е р ж а н и е
соответствует рубрикам Рубрикатора ГАСНТИ
76.29.56 и 76.31.29

I(2593).	Системное действие атропина и глаукома.....	I
2(2594).	Побочные реакции лекарств в офталь- мологии	7
3(2595).	Гипонатриемия, вызванная окситоцином..	I3
4(2596).	Водная интоксикация и окситоцин.....	I5
5(2597).	Некроз кожи после подкожного приме- нения гентамицина.....	I6
6(2598).	Апластическая анемия, вызванная внутри- венным применением фенитоина и лидокаи- на.....	I7
7(2599).	Нарушения свертываемости крови при ин- тенсивной терапии цефалоспоридами.....	I9
8(2600).	Острая печеночно-почечная недостаточ- ность с летальным исходом при лечении мигтрамицином.....	20

Ответственные за выпуск
А.С. ЛОПАТИН, В.Н. КУЛЫГИНА

Редактор С.В. Решетина

Корректор М.Ю. Каждан

Подписано к печати 20.01.86. Форм.бум. 60x84/16.

Офсетная печать. Печ.л. 1,25; усл.л. 1,16; уч.-изд.л. 0,98.

Тираж 26 252 экз. Публикаций 8. Заказ № 59.

Издание ВНИИМИ МЗ СССР

Адрес: 109240. Москва, Ж-240, Москворецкая набережная, 2а.

Отпечатано в ПК ВНИИМИ.

119285. Москва, 2-й Мосфильмов-

Министерство здравоохранения СССР
ВСЕСОЮЗНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
МЕДИЦИНСКОЙ И МЕДИКО-ТЕХНИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Экспресс-информация

Выпуск I

Москва 1986

Издается с 1968 г.

Выходит ежемесячно

I(2593). СИСТЕМНОЕ ДЕЙСТВИЕ АТРОПИНА И ГЛАУКОМА

Greenstein S.H., Abramson D.H., Pitts III W.R.
Systemic Atropine and Glaucoma. - Bull. N. Y.
Acad. Med., 1984, 60, 10, 961-968 (англ.)

Считается, что атропин и другие антихолинергические средства нельзя применять при глаукоме, поэтому многие психофармакологические, антигистаминные, антиспазматические и антипаркинсонические медикаменты назначают таким больным с осторожностью. В работе приводятся современные данные о патофизиологии глаукомы, а также о местном и системном действии антихолинергических препаратов на внутриглазное давление. Глаукома представляет собой ряд разнообразных клинических состояний, характеризующихся тремя главными признаками: повышением глазного давления, усиле-

нием экскавации и бледности диска зрительного нерва и отсутствием полей зрения. Вероятно, главной причиной повышения глазного давления (но не развития глаукомы) является препятствие оттоку водянистой влаги, которая продуцируется прежде всего цилиарным телом и вытекает из задней камеры через зрачок в переднюю камеру глаза. Затем через трабекулярную сеть водянистая влага попадает в венозный синус склеры (канал Шломана) в углу глаза между радужной и роговой оболочками, где входит в венозную дренажную сеть.

Антихолинергические и парасимпатолитические лекарства блокируют действие холинергической и парасимпатической иннервации на мышцы радужной оболочки и цилиарного тела. Парасимпатолитические вещества применяются обычно местно для уменьшения аккомодации и расширения зрачка. Однако паралич аккомодации (циклоплегия) и расширение зрачка могут быть непредвиденными, даже нежелательными побочными реакциями лекарств, назначаемых систематически.

Циклоплегия вследствие вмешательства в нормальную иннервацию цилиарных мышц может вызвать затуманенную видимость близких предметов у лиц моложе 40 лет. Блокада парасимпатической иннервации цилиарной мышцы может быть опасной у больных хронической открытоугольной глаукомой, так как она может увеличивать сопротивление току водянистой влаги из глаза и повышать внутриглазное давление. В норме физиологический тонус цилиарной мышцы, зависящий от парасимпатической иннервации, способствует поддерживать открытыми каналы для оттока водянистой влаги напряжением, передаваемым от цилиарной мышцы через склеральный отросток к корнеосклеральной трабекулярной сети. В здоровом глазу с адекватным оттоком водянистой влаги влияние тонуса цилиарной мышцы может быть относительно незначительным и местная или системная блокада парасимпатической иннервации оказывает небольшое влияние на отток или внутриглазное давление. Однако местное применение антихолинергических средств может вызвать повышение внутриглазного давления более чем на 6 мм рт.ст. у 8% здоровых лиц. В глазах с измененным

сопротивлением оттоку у больных с пограничными состояниями или с уже существующей хронической открытоугольной глаукомой роль тонуса цилиарной мышцы в поддержании оттока может быть критической, и парасимпатические средства могут вызвать непредвиденное увеличение сопротивления оттоку и повышение внутриглазного давления. Показано, что у 23% больных хронической открытоугольной глаукомой, находящихся под медицинским контролем, внутриглазное давление повышалось более чем на 6 мм рт.ст. после местного применения циклоплегического средства циклопентолата. Очень высокая частота открытоугольной глаукомы выявлена у больных сахарным диабетом ($>18\%$).

Размер зрачка в норме регулируется тонусом и состоянием парасимпатической иннервации мышцы сфинктера радужной оболочки. Вмешательство в эту иннервацию ведет к мидриазу или расширению зрачка. В результате расширения зрачка в здоровый глаз проникает больше света. Как уже упоминалось, в норме водянистая влага, образующаяся за радужной оболочкой, оттекает через зрачок в переднюю камеру глаза и достигает каналов трабекулярной сети и венозного синуса склеры в углу передней камеры глаза. Если же передний сегмент мал, или если хрусталик непропорционально велик или его передняя поверхность выдается вперед больше обычного, образуя мелкую переднюю камеру, зрачковая часть радужной оболочки обычно плотно прилегает к передней поверхности хрусталика, то в таком глазу водянистая влага встречает большее, чем обычно, сопротивление току через зрачок и может вызывать выпячивание радужной оболочки, достаточное, чтобы продвинуть радужную оболочку до соприкосновения с трабекулярной ячеистой сетью, блокируя выход водянистой влаги и вызывая повышение внутриглазного давления. Такой механизм лежит в основе приступа закрытоугольной глаукомы. Приступ может быть острым, болезненным и требующим немедленной терапии для предотвращения тяжелого поражения глаза.

Потенциальная роль парасимпатолитиков в провоцирова-

нии такого приступа заключается во влиянии на взаимосвязь таких показателей, как размер зрачка, сопротивление току водянистой влаги из задней в переднюю камеру глаза, что приводит к воздействию на периферию радужной оболочки и определяет степень ее выпячивания. Дилатация зрачка наполовину наиболее благоприятствует закрытию угла. Существуют два наиболее употребляемых провокационных теста: темновой провокационный тест и "провокационный тест положением". При первом тесте после измерения внутриглазного давления обычным путем больного помещают на 20 мин в темную комнату, после чего повторно измеряют внутриглазное давление. За это время зрачок несколько расширяется и у некоторых больных наблюдается резкое повышение давления. При проведении второго теста после обычного измерения внутриглазного давления больной должен в течение 20 мин лежать лицом вниз. За это время диафрагма между хрусталиком и радужной оболочкой у некоторых больных выступает вперед и провоцирует глаукому. Клинический опыт показывает, что острый приступ закрытоугольной глаукомы обычно развивается у лиц дальнозорких в возрасте старше 60 лет с небольшими глазами и глубиной передней камеры менее 2,5 мм, особенно у людей, перенесших ранее приступ глаукомы на соседнем глазу.

Таким образом, атропин и другие антихолинергические и парасимпатолитические средства могут повышать внутриглазное давление по следующим механизмам. В глазах с суженными углами передней камеры расширенный зрачок может вызвать закрытоугольную глаукому при соприкосновении радужной оболочки с трабекулярной сетью, что вызывает блокаду оттока водянистой влаги. В глазах с хронической открытоугольной глаукомой внутриглазное давление может повыситься без закрытия угла независимо от расширения зрачка вследствие паралича тонуса цилиарной мышцы и последующего увеличения сопротивления оттоку жидкости через трабекулярную сеть. При применении атропина внутрь или парентерально его действие на глаза такое же, как и при

непосредственном введении в глаз. Однако количество лекарства, достигающего глаз, при использовании обычных доз относительно небольшое и эффекты атропина выражены значительно слабее. Люди, получающие атропин или атропиноподобные препараты систематически, могут отмечать расширение зрачка и ослабление аккомодации при близком зрении, обычно сопровождающиеся сухостью во рту. Показано, что введение внутримышечно 0,6 мг атропина 8 здоровым людям вызывало ощутимое уменьшение аккомодации при близком зрении в 10 из 16 глаз, однако расширение зрачка отмечено только у 3 человек и не более чем на 1,5 мм у каждого. Известна публикация, в которой изучали глазные эффекты однократного внутримышечного введения 0,5–0,6 мг атропина больным открытоугольной глаукомой либо с узким углом. Все местные лекарства были отменены за 48 ч до исследования. Внутриглазное давление измеряли каждые 20–30 мин в течение 2 ч после инъекции атропина. В группе больных открытоугольной глаукомой не обнаружено изменений внутриглазного давления в 7 из 8 случаев; в одном глазу оно поднялось на 3 мм рт.ст. В группе больных с узким углом (6 больных были в стадии ремиссии после приступа открытоугольной глаукомы, 5 больным ранее была произведена периферическая иридэктомия) не выявлено разницы в величине внутриглазного давления после инъекции атропина. Размеры зрачка определяли в 15 глазах, из них в 11 выявлен легкий мидриаз до 1 мм, в среднем дилатация на 0,5 мм. В 4 из 15 глаз после внутримышечного введения атропина мидриаза не обнаружено. Авторы пришли к выводу, что однократное парентеральное введение препаратов белладонны для предоперационной подготовки больным глаукомой является безопасным. Кроме того, они рекомендуют одновременное местное применение капель, содержащих миотики, для противодействия потенциальному мидриатическому эффекту атропина и анестетиков.

В другом исследовании показано, что в то время как прием атропина сульфата внутрь по 0,6 мг 2 раза через 4 ч не влиял на внутриглазное давление у больных хроничес-

кой открытоугольной глаукомой, у части этих больных прием атропина по 0,6 мг 3 раза в день в течение 7 дней вызвал повышение внутриглазного давления через неделю. У 5 из 12 больных, не получавших лечения по поводу глаукомы, и у 4 из 9 больных, получавших местное лечение, повышение давления было более чем на 5 мм рт.ст. Ни у одного больного не было отмечено повышения внутриглазного давления более чем на 14 мм рт.ст. Не выявлено также значительного изменения внутриглазного давления у здоровых лиц после внутримышечного введения атропина сульфата в дозе 0,01 мг/кг.

Особенно актуальной проблемой является назначение атропина урологическим больным. В связи с изложенным выше авторы рекомендуют следующее: если известно, что у больного глаукома с узким углом, при которой однократная доза атропина вызывает небольшое расширение зрачка, местно одновременно с атропином должны быть применены миотики для противодействия потенциальному мидриазу. В оба глаза следует ввести 2% раствор пилокарпина за 1 ч до назначения атропина.

У больного открытоугольной глаукомой однократное системное применение атропина не оказывает выраженного влияния на внутриглазное давление, а неоднократное введение повышает его у 44% больных. Больные открытоугольной глаукомой должны продолжать обычное медикаментозное лечение. Если диагноз не известен, то, по данным исследований популяции Северной Америки (относительно глаукомы), можно ожидать, что местное применение антихолинэргического средства вызовет острую открытоугольную глаукому приблизительно у 1 из 4 тыс. человек в возрасте старше 30 лет. Это может ускорить или выявить латентно протекающую открытоугольную глаукому приблизительно у 1 из 100 человек в возрасте старше 40 лет.

Таким образом, маловероятно, что вследствие систематического применения антихолинэргических лекарств развивается закрытоугольная глаукома. Это возможно только у боль-

ных, предрасположенных к этому, у которых имеются мелкая передняя камера и ненормально узкий угол, и если препарат вызывает расширение зрачка. Больные глаукомой с узким углом должны одновременно получать глазные капли, содержащие миотики во время системного применения атропина. Антихолинергические средства даются систематически больным с уже установленным диагнозом открытоугольной глаукомы. Побочное действие в виде паралича цилиарной мышцы маловероятно. Однако этот паралич может преобладать у больных, продолжающих применять местное лечение глаукомы. Библиография: 16 названий, - реф. И.С т а н к о в с к а я

2(2594). ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ЛЕКАРСТВ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ
Chatterjee P.R., Chattopadhyay D.N., Baidya B.K.,
Guha G. Adverse Drug Reactions in Ophthalmology. -
J. Indian med. Ass., 1985, 83, 2, 55-60 (англ.)

Побочные офтальмологические эффекты лекарственных средств, применяемых как местно, так и для лечения системных заболеваний, могут быть разными.

Офтальмологические побочные реакции
вследствие местного применения
офтальмологических препаратов

1. При местном применении пенициллинов, стрептомицина, хлорамфеникола, физостигмина сульфата, неомицина сульфата, эpineфрина, пилокарпина гидрохлорида, атропина, гоматропина, этилморфина и сульфаниламидов возможно развитие аллергических блефаритов, хемоза и покраснения, конъюнктивита, дерматита век, а иногда кератита.

2. Пигментация роговицы - отложения на задней поверхности роговицы и хрусталика, субэпителиальная инфильтрация роговицы, мадароз и ириты могут сопровождать длительную терапию эpineфрином.

3. Корнеальные эпителиальные повреждения наблюдаются при местном применении анестетических средств, например аметокаин гидрохлорида (дикаина), кокаина гидрохлорида и при длительном использовании идоксуридина в каплях.

4. При использовании эпинефрина у 20-30% больных с афакической глаукомой возникают макулопатия, циститы и геморрагии в области заднего полюса глаза через несколько дней или месяцев.

5. Фолликулярная гипертрофия конъюнктивы зарегистрирована при длительном применении физостигмина, пилокарпина, эпинефрина и идоксуридина.

6. Узелковая гипертрофия и кистозная дегенерация радужки, спазм аккомодации, тяжелая миопатия - осложнения, связанные с длительной терапией диизопропилфторфосфатом (ДФФ) и эхотиофатом йодида, применяемых при косоглазии. Миотический иридоциклит может быть вызван также пилокарпином.

7. При длительном использовании сульфадиазина в виде глазной мази образуются множественные маленькие белые включения в цисты конъюнктивы века.

8. Закупорка слезного протока возможна в результате длительного лечения физостигмином,ДФФ, пилокарпином, эпинефрином и идоксуридином.

9. Пигментация конъюнктивы отмечена при аргирозе (длительная терапия солями серебра, нитратами или эпинефрином).

10. Кортикостероиды, применяемые местно в виде растворов или мазей в течение 4 нед и дольше, могут вызывать глаукому у генетически предрасположенных к ней больных. Кроме того, кортикостероиды могут быть причиной возникновения катаракты, грибковых и герпетических вирусных суперинфекций.

11. Генциановый фиолетовый при попадании в глаза вызывает кератоконъюнктивиты, увеиты и вторичную глаукому.

Офтальмологические побочные эффекты
после системного применения препаратов

1. С терапией ацетазоламидами связывают развитие транзиторной утраты аккомодационных свойств хрусталика и миопатии.

2. Барбитураты вызывают двоение в глазах, транзиторный нистагм, дерматиты век, дерматиты, конъюнктивиты и синдром Стивенса-Джонсона.

3. Под влиянием белладонны, атропиноподобных средств возникают мидриаз, циклоплегия, дерматиты век, конъюнктивиты и кератиты, обостряется глаукома с узким углом.

4. Хлорамфеникол может быть причиной неврита зрительного нерва и атрофии нерва, нарушений цветовых полей зрения, дерматитов, конъюнктивитов и кератитов.

5. Под воздействием хлорпромазина развиваются пигментации конъюнктивы и роговицы, катаракта.

6. В процессе терапии хлорохином нарушения со стороны глаз могут проявляться отеком и помутнением роговицы, отеком и пигментной дегенерацией сетчатки, усилением сосудистого рисунка сетчатки, атрофией зрительного нерва и макулопатией.

7. На фоне лечения хлорпропамидом отмечены мидриаз, диплопия, невриты и атрофия оптических нервов.

8. Кортикостероидная терапия сопряжена с риском развития катаракты, глаукомы, повышения внутричерепного давления и птоза.

9. При системном лечении дигиталисом возникают ксантопсия, транзиторная потеря зрения и скотома.

10. С терапией этамбутолом связаны оптические невриты и атрофии, сужение полей зрения.

11. При лечении препаратами золота отмечена пигментация роговицы.

12. Тяжелые металлы вызывают диплопию и нистагмоидные движения.

13. Оптические невриты и атрофии зарегистрированы

в процессе лечения галогенизированными производными гидро-
коихинолина.

14. Под воздействием индометацина наступают помутне-
ние роговицы, пигментация зрительного пятна и диплопия.

15. Изониазид вызывает оптические невриты и атрофию
зрительного нерва, отек диска зрительного нерва и наруше-
ния цветовых полей зрения.

16. Метиловый и этиловый спирты и табак индуцируют
невриты и атрофию зрительного нерва.

17. На фоне лечения оральными контрацептивами наблю-
даются спазмы и закупорка сосудов, приступы мигрени, ин-
сульты, отеки сетчатки и двоение в глазах. Поэтому ораль-
ные контрацептивы не рекомендуются назначать лицам с за-
болеваниями сосудов глаз и мигренью в анамнезе.

18. Дерматиты век, конъюнктивиты, кератиты и синдром
Стивенса-Джонсона являются осложнениями пенициллиновой те-
рапии.

19. Невриты и атрофию зрительного нерва, синдром Сти-
венса-Джонсона наблюдали в процессе лечения ПАСК.

20. Лечение хинином может осложняться невритами и
атрофией зрительного нерва в сочетании с выраженным суже-
нием сосудов сетчатки, отеком сетчатки; врожденные нару-
шения зрительного нерва отмечали у детей, матери которых
в период беременности принимали в больших дозах хинин.

21. С лечением стрептомицином связаны невриты и атро-
фии зрительных нервов, транзиторный нистагм, дерматиты
век, конъюнктивиты и кератиты.

22. Наличием сульфогруппы в лекарственных средствах
(сульфаниламиды) объясняют развитие невритов и атрофий зри-
тельного нерва, миопатии, нарушения цветовых полей зрения,
дерматитов век, блефароконъюнктивитов, кератитов, синдрома
Стивенса-Джонсона.

23. На фоне лечения тетрациклинами возможно развитие
транзиторной миопии, повышение внутриглазного давления с
отечком дисков зрительного нерва.

24. Транквилизаторы вызывают двоение в глазах и
окулогирные кризы.

25. Имипрамин способствует формированию катаракты.

26. Терапия витамином А осложняется повышением внутриглазного давления и отеком дисков зрительного нерва, умеренным экзофтальмом, отеком и геморрагиями сетчатки, головной болью, парезами экстраокулярных мышц, диплопией и редко пигментацией век.

27. Лечение витамином D приводит к отложению кальция в конъюнктиве и роговице, кератопатии, кальцификации склер, остеосклерозу отверстия зрительного нерва и в результате к невритам или отеку дисков зрительного нерва, конвергентному косоглазию, иногда связанному с парезом отводящей мышцы.

28. Краски для волос (парафенилендиамин) вызывают дерматиты, конъюнктивиты, изъязвления роговицы, циклиты, вторичную глаукому, гангрену век, катаракту, невриты зрительного нерва, старческую дальнозоркость.

Системное всасывание местно вводимых препаратов
через слизистые мембраны конъюнктивы
и носослезные пути

Лекарственные препараты в виде водных (но не масляных) растворов, капель и суспензий проникают в общее кровяное русло в большей степени, чем в виде мазей.

1. При закапывании атропина в глаза, особенно новорожденным и детям, могут развиваться такие острые симптомы отравления белладонной, как покраснение, гиперпирексия и сухость во рту.

2. Зарегистрированы случаи апластической анемии, агранулоцитозов и угнетения костного мозга в результате применения капель с хлорамфениколом.

3. Фенилэфрин может вызывать тахикардию, значительную гипертензию, приводящую к субарахноидальным кровотечениям, редко — спутанность сознания.

4. Профузную потливость, саливацию, тошноту, мышечные подергивания регистрировали в процессе лечения пилокарпином.

5. Неостигмин вызывает тошноту, рвоту и потливость.

6. Назначение дексаметазона по I капле в каждый глаз 4 раза в день соответствует суточной дозе 0,25 мг/сут. Поэтому частое введение препарата может приводить к системным побочным реакциям, вызываемым кортикостероидами.

7. Одна капля кокаина может стать причиной развития коллаптоидного состояния и потери сознания.

8. При использовании адреналина в каплях с целью обеспечения гомеостаза в период проведения общей анестезии галотаном или циклопропаном возможно развитие фибрилляции желудочков.

Меры коррекции побочных реакций

Меры коррекции лекарственных осложнений определяются особенностями их проявления и видом препарата, вызвавшего осложнения.

При появлении таких побочных реакций, как покраснение, раздражение, дискомфорт, затуманенность зрения и т.д., целесообразны прекращение терапии и замена препарата. Например, при возникновении аллергии при местном применении атропина последний обычно заменяют гоматропином или циклопентолатом.

Местные кортикостероиды должны применяться под строгим наблюдением врача и недлительно. При большинстве заболеваний глаз, при которых показано лечение стероидными препаратами, следует применять разведенные в 10-20 раз растворы этих препаратов. Это позволяет избежать побочных реакций.

Лекарственные средства для системного применения выступают в роли этиологического фактора в развитии офтальмологических осложнений при их длительном применении и в больших дозах. В таких ситуациях следует избегать назначения максимальных доз препаратов, а больные должны периодически подвергаться офтальмоскопическому исследованию, особенно в случаях применения противотуберкулезных средств (этамбутол), стероидов, хлорохина, галогенизированных гид-

ноксифинолов, сульфаниламидов. Как правило, отмена препарата на ранних сроках появления побочных реакций со стороны глаз приводит к регрессу осложнений. У больных, у которых стабилизировались или же прогрессируют нарушения, необходимы отмена препарата и проведение специфической терапии. С осторожностью следует применять лекарства в виде глазных капель у больных с повышенной чувствительностью. Так, нельзя назначать атропин в каплях больным с системной гипертензией и сердечно-сосудистыми заболеваниями. С целью профилактики генерализованных симптомов отравления белладонной рекомендуется избегать применения глазных капель, содержащих атропин, у детей раннего возраста.

Авторы обращают внимание врачей широкой лечебной практики, особенно офтальмологов, на возможность развития как местных, так и системных осложнений, вызываемых при соответствующем применении лекарств. В связи с этим рекомендуют избегать неоправданного длительного и беспорядочного их применения. Библиография: 5 названий.
реф. А.А с т а х о в а

3(2595). ГИПОНАТРИЕМИЯ, ВЫЗВАННАЯ ОКСИТОЦИНОМ
Haloob R. Oxytocin Induced Hyponatraemia. - J.
Obstet. Gynec., 1984, 5, 2, 104-105 (англ.)

Вред чрезмерной гидратации в сочетании с введением окситоцина в родах хорошо известен. Риск увеличивается в случае применения эпидуральной анестезии в родах. Полное спонтанное выздоровление может быть достигнуто в некоторых нетяжелых случаях после прекращения введения окситоцина и жидкости, но в тяжелых случаях требуется применение гипертонического раствора или мощных диуретиков. Приводим наблюдения автора.

Наблюдение I. Женщина 24 лет поступила в отделение на 41-й неделе беременности со спонтанным разрывом околоплодной оболочки. Роды стимулировали окситоцином; проведена эпидуральная анестезия. Через 20 ч было произведено нижесекционное кесарево сечение из-за недостаточности I стадии родов. Больная была раздражительна, ощущала головокружение, сознание спутанное.

Во время операции у больной развилась суправентрикулярная тахикардия с отсутствием реакции на массаж каротидного синуса. Всего она получила 3 л 5% декстрозы, 2,5 л 5% декстрозы с 0,18% раствором хлорида натрия, 500 мл раствора Хартмана и 30 ЕД окситоцина. Электролиты сыворотки крови: натрий 122 ммоль/л, бикарбонат 18 ммоль/л, осмолярность 256 ммоль/л. Мочевина крови и содержание калия были нормальными. Внутривенно больной введено 40 мг фуросемида. Введение жидкости было ограничено, вводили 0,9% раствор хлорида натрия. В течение 4 ч содержание натрия в сыворотке крови возросло до 130 ммоль/л.

Наблюдение 2. Женщина 30 лет была госпитализирована на 41-й неделе беременности для вызывания родов. Во время операции кесарева сечения, произведенной вследствие недостаточности I стадии родов, больная получила 3 л 5% декстрозы, 3 л 5% декстрозы с 0,18% изотоническим раствором хлорида натрия, 1,5 л раствора Хартмана и 50 ЕД окситоцина. Через 3 ч после операции электролиты сыворотки крови были: натрий 122 ммоль/л, калий 4,6 ммоль/л, мочевина 3,7 ммоль/л. Через 24 ч введения изотонического раствора хлорида натрия содержание мочевины и электролитов нормализовалось как у матери, так и у ребенка. Библиография: 3 названия. — реф. И.С т а н к о в с к а я

4(2596). ВОДНАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ И ОКСИТОЦИН

Mwambingu F. Water Intoxication and Oxytocin. -
Brit. med. J., 1985, 290, 6462, II3-II3 (англ.)

С целью уменьшения времени, необходимого для того, чтобы вызвать аборт, предлагается внутривенное введение окситоцина в 5% растворе декстрозы в дополнение к экстраамниальному простагландину E_2 (динопростону). Эта методика популярна и относительно безопасна. Автор описывает 2 случая развития водной интоксикации в течение среднего триместра терапевтического аборта. Приводим одно из них.

Женщина 31 года госпитализирована для прерывания беременности на 15-й неделе. В день госпитализации ей была сделана экстраамниальная инстилляционная 200 мкг простагландина E_2 и внутривенно введено 32 ЕД окситоцина в 5% растворе декстрозы. Через 35 ч у больной появились беспокойство и расстройство сознания, развился эпилептический припадок. При осмотре зрачки широкие, на свет не реагировали. Сухожильные рефлексы живые.

Внутривенно введено 10 мг диазепама, налажено дыхание кислородом через маску - 4-6 л/мин. Введение окситоцина было прекращено. Вместе с 80 ЕД окситоцина больная получила 2,5 л жидкости, выделила 2 л мочи и 100 мл с рвотными массами. Концентрация натрия в сыворотке крови 115 ммоль/л, мочевины 3 ммоль/л (18 мг/100 мл), калия 3,3 ммоль/л, гемоглобин 134 г/л. Через 2 ч терапии внутривенным введением изотонического раствора натрия хлорида, внутримышечным введением 60 мг фуросемида и 1 г метилпреднизолона у больной развился второй припадок. Состояние больной оставалось крайне тяжелым еще в течение 42 ч.

Водная интоксикация в гинекологической практике встречается редко. Такие неспецифические симптомы, как головная боль, рвота и беспокойство, предшествующие судорогам, могут просматриваться и не привлекать внимание. Гипонат-

риемия развивается при снижении концентрации натрия в сыворотке крови ниже 120 ммоль/л. Этиология состояния окончательно не выяснена, однако определенную роль отводят гемодилюции, связанной с водной перегрузкой 5% декстрозой. В некоторых же случаях гипонатриемию невозможно объяснить только одним фактором разведения. Предполагают также существование другого механизма, связанного с антидиуретическим эффектом окситоцина, петидина и морфина. По мнению автора, от использования 5% водного раствора декстрозы как растворителя окситоцина следует отказаться и применять автоматические инфузионные системы, содержащие минимальный объем вводимой жидкости. Библиография: 3 названия. - реф. И.С т а н к о в с к а я

5(2597). НЕКРОЗ КОЖИ ПОСЛЕ ПОДКОЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
ГЕНТАМИЦИНА

Doutre M.S., Beylot C., Vendeaud-Busquet M., Bioulac-Sage P. Nécroses cutanées après administration sous-cutanée de gentamicine. - Therapie, 1985, 40, 4, 266-267 (фр.)

Некроз кожи, связанный с подкожным введением лекарств, довольно редкое осложнение. Исключение составляют некрозы, вызванные подкожным введением гепарина. Приведено собственное наблюдение автора, свидетельствующее о развитии некротических изменений кожи при лечении гентамицином.

Женщину 67 лет в течение нескольких лет лечили по поводу воспаления коленных суставов и флебита нижних конечностей антивитамином К, затем гепаринатом кальция и гентамицином (80 мг 3 раза в день подкожно в область передней поверхности бедра). Через 8 дней после начала терапии гентамицином в месте инъекции появились зуд и пурпурные бляшки, мало ограниченные и болезненные. При биопсии поверхностных слоев дермы выявлен воспалительный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов.

Изменения в коже прогрессировали и приобрели вид струпуев. При биопсии пораженного участка дермы обнаружен полиморфный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов, гистиоцитов, плазмоцитов, полинуклеаров и гигантских клеток. Было принято, что описанную выше патологию вызвало подкожное введение гентамицина, хотя больная одновременно с гентамицином получала гепаринат кальция, но в большинстве случаев гепариновые некрозы возникают в точке инъекции. В данном же случае некроз кожи развился в месте введения гентамицина, а из данных литературы известно о возникновении некрозов после подкожных введений этого препарата.

Высказывается предположение, что терапия антикоагулянтами является фактором, способствующим развитию некроза при лечении гентамицином, в связи с этим считается нецелесообразным одновременное применение антикоагулянтов и гентамицина. Библиография: 4 названия. — реф. Р.Ш и ф — р и н а

6(2598). АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ, ВЫЗВАННАЯ
ВНУТРИВЕННЫМ ПРИМЕНЕНИЕМ ФЕНИТОИНА И ЛИДОКАИНА

Tomita Sh., Kurokawa T., Ueda K., Higuchi Sh. Aplastic Anaemia Induced by Intravenous Phenytoin and Lidocaine Administration. — Europ. J. Pediat., 1985, 144, 2, 207-208 (англ.)

Апластическая анемия является довольно частым осложнением при парентеральном приеме противоэpileптических препаратов. Примерно 4,7-11,5% случаев медикаментозных апластических анемий приходится на долю противоэpileптических средств. Авторы приводят случай апластической анемии после внутривенного применения фенитоина с лидокаином.

У больной 13 лет в 10-летнем возрасте была острая энцефалопатия. У нее наблюдались небольшая задержка психического развития, правосторонняя гемиплегия и эпилепсия. Припадки хорошо купировались карбамазепином, примидоном,

вальпроевой кислотой до 12-летнего возраста. Затем у больной развился эпилептический статус, и после третьего приступа она поступила в клинику. При поступлении девочка была в состоянии ступора, наблюдались анизокория и правосторонняя гемиплегия. При лабораторном анализе крови выявлена макроцитарная анемия (эритроциты $2,79 \cdot 10^{12}/л$, Hb III,0 г/л, лейкоциты $6,0 \cdot 10^9/л$, гематокрит 30,6%, тромбоциты $194,0 \cdot 10^9/л$. Больной начали вводить внутривенно лидокаин из расчета 30 мг на 1 кг массы тела в минуту и фенитоин. Всего за 37 ч было введено 1500 мг фенитоина и 2700 мг лидокаина. Содержание лейкоцитов уменьшилось до $1,6 \cdot 10^9/л$, эритроцитов - до $2,36 \cdot 10^{12}/л$, а тромбоцитов - до $46,0 \cdot 10^9/л$. По мнению клиницистов, панцитопения была вызвана карбамазепином. Препарат был отменен, но на 21-й день госпитализации возобновились эпилептические припадки. Лидокаин не мог купировать эпилептический статус, и больной снова назначили фенитоин. Содержание фенитоина в крови достигло 8,3 мг/мл. Формула крови на 5-й день терапии фенитоином была: эритроциты $1,73 \cdot 10^{12}/л$, Hb 69,0 г/л, лейкоциты $2,2 \cdot 10^9/л$, тромбоциты $97,0 \cdot 10^9/л$. При исследовании костного мозга обнаружено уменьшение содержания ядерных клеток до 6000; мегакарициты не определялись. При иммунологическом исследовании выявлены антиядерные антитела. После переливания крови состояние больной улучшилось. Подобного случая в литературе еще не встречалось. Как правило, анемия проявляется через 4-13 мес после начала терапии. В описанном случае анемия наступила через несколько дней после начала комбинированной терапии лидокаином и фенитоином. Авторы предполагают, что механизм возникшей панцитопении носит иммунологический характер. Библиография: 6 названий. - реф. Т.Ф и л и п п е н к о

7(2599). НАРУШЕНИЯ СВЕРТЫВАЕМОСТИ КРОВИ ПРИ
ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ЦЕФАЛОСПОРИНАМИ

Barckow D., Schirop Th., Schwigon G.-D. Blutgerinnungsstörungen bei Intensivpatienten unter Therapie mit Cephalosporinen. - Intensivmed, 1984, 21, 4, 162-164 (нем.)

Цефалоспорины часто применяются при интенсивной терапии благодаря широкому антибактериальному спектру действия. Побочные явления при введении цефалоспоринов включают диарею, реакцию алкоголь-антабусного типа и нарушение свертываемости крови. Авторы в своем исследовании определили частоту и возможность поражения свертывающей системы крови у больных, подвергшихся интенсивной терапии.

Всего под наблюдением находилось 155 больных, из них 46 получали цефотаксим, 41 - моксалактам, 32 - цефоперазон и 36 - цефменоксим. Во всех случаях причиной назначения цефалоспоринов больным были госпитальные инфекции легких с необходимостью искусственной вентиляции легких. Больным вводили антибиотики в течение 30 мин с 8-часовым интервалом при значении сывороточного креатинина до 0,176 ммоль/л (2 мг/дл). Для профилактики тромбозов всем больным вводили гепарин по 10 000 - 24 000 ЕД/сут. В течение антибиотикотерапии и после нее больным проводили полное лабораторное исследование (общий анализ крови и мочи, определение содержания сывороточного креатинина, активности трансаминаз, изучение электролитного баланса, уровня сывороточных белков, сахара крови и т.д.).

Гипотромбинемия наблюдалась у большинства больных при парентеральном введении моксалактама, цефоперазона и цефменоксима. У этих больных были значительно снижены показатели пробы Квика (до 61% при терапии моксалактамом, до 81% - цефоперазоном и до 9% - цефменоксимом). Особенно сильное снижение значения пробы Квика зарегистрировано между 4-м и 6-м введением препаратов. Менее всего свертывающая система была поражена при парентеральном приме-

нении цефотаксима. Тест Квика тоже был не изменен.

При сильной гипотромбинемии больным вводили витамин К, который нормализовывал состояние за 12-48 ч. Клинически гипотромбинемия проявлялась довольно редко (2 случая кровотечения после терапии моксалактамом и по 1 случаю после лечения цефменоксимом и цефоперазоном).

Авторы считают, что нарушение свертывающей системы крови при интенсивной терапии цефалоспоринами в основном зависит от их химической структуры, поэтому моксалактам, цефоперазон и цефменоксим вызывают гипотромбинемию, и витамин К выступает как антагонист при этом типе осложнения. Цефотаксим сильно отличается по химическому строению от упомянутых выше трех антибиотиков, поэтому не вызывает нарушения свертываемости крови. Авторы подчеркивают необходимость быстрого введения витамина К в случае снижения значений пробы Квика при интенсивной терапии, включающей цефалоспорины. Библиография: 14 названий. - реф. Т.Ф и - л и п п в н к о

8(2600). ОСТРАЯ ПЕЧЕНОЧНО-ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ
С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МИТРАМИЦИНОМ

Hénon Y., Martin C., Auffray J.P. et al. Insuffisance hépato-rénale aiguë mortelle au cours d'un traitement par la mithramycine. - Ann. Fr. Anesth. Réanim., 1985, 4, 301-303 (фр.)

Митрамицин - цитолитический антибиотик применяется для лечения некоторых опухолей, особенно эмбриональных опухолей яичка. Поскольку митрамицин обладает свойством снижать уровень кальция в крови, его применяют также в терапии гиперкальциемии при паранеопластическом синдроме, миеломе, гиперкальциемии неопухолевого этиологии. Первые сообщения об осложнениях со стороны печени и почек, вызванных митрамицином, появились в 1974 г. Были описаны острый некроз печени со смертельным исходом и появление почечной не-

достаточности при лечении митрамицином. Токсичность митрамицина для печени высокая. Установлено, что уровень активности трансаминаз при терапии митрамицином повышается в 100%, щелочных фосфатаз - в 48% случаев, а протромбиновое время увеличивается у 70% больных.

Существует некоторая взаимосвязь между дозой и длительностью лечения и степенью клинических проявлений. Так, осложнения со стороны печени и почек могут развиваться через 2 дня при условии применения митрамицина в дозе 40 или 60 мг/кг и через 4 дня - при дозе 25 мг/кг. Однако известен случай возникновения почечной недостаточности, которая закончилась летально, при введении одной единственной низкой дозы митрамицина (15 мг/кг). Приводится собственное наблюдение авторов.

Больную 64 лет, ранее оперированную по поводу рака оксалитовидных желез, госпитализировали в связи с гиперкальциемией, острой почечной недостаточностью и двусторонними метастазами рака в легких. Несмотря на лечение митрамицином (общая доза 8250 мг) и гемодиализ, уровень кальция в крови не снижался. Больной было проведено оперативное вмешательство по поводу метастазов в легких. За 48 ч до операции общая доза введенного митрамицина составляла 1250 мг. Непосредственно после операции появились недостаточность печени с массивным цитолизом и анурия. Больная умерла через 2 сут после операции от острой печечно-почечной недостаточности. В случае имеющейся недостаточности почек при назначении митрамицина обычная его терапевтическая доза 25 мг/кг должна быть уменьшена до 15-20 мг/кг. Библиография: 10 названий. - реф. Р.Ш и ф р и -
н а

С о д е р ж а н и е

соответствует рубрикам Рубрикатора ГАСНТИ 76.29.56
и 76.31.29

9(2601).	Асептический менингит вследствие люм- бальной миелографии с применением метризамиды у ребенка 4,5 мес.....	I
10(2602).	Психоз и припадки вследствие инъекции прокаиновой соли пенициллина G.....	5
11(2603).	Синдром Рейе, связанный с терапией ацетилсалициловой кислотой системной красной волчанки.....	8
12(2604).	Гепатит, вызванный салицилатами, при ревматоидной лихорадке.....	11
13(2605).	Воспалительные васкулиты и медикаменты..	13
14(2606).	Напредвиденные черепно-мозговые ослож- нения после применения ранитидина....	17
15(2607).	Бронхосальвенолярное промывание при по- ражении легких, вызванном нитрофуран- тоином.....	19

Ответственные за выпуск
А.С. ЛОПАТИН, А.А. КУЛЫГИНА

Редактор С.В. Решетина

Корректор Т.Ю. Литвак

Подписано к печати 6.02.86. Форм. бум. 60x84/16.
Офсетная печать. Печ. л. 1,25; усл. л. 1,16; уч.-изд. л. 0,99.
Тираж 26 252 экз. Публикаций 7. Заказ № 119.

Издание ВНИИМИ МЗ СССР

Адрес: 109240. Москва, Ж-240, Москворецкая набережная, 2а.

Отпечатано в ПК ВНИИМИ. 119285. Москва, 2-й Мосфильмов-
ский пер., 5.

Министерство здравоохранения СССР
ВСЕСОЮЗНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
МЕДИЦИНСКОЙ И МЕДИКО-ТЕХНИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Экспресс-информация

Выпуск 2

Москва 1986

Издается с 1968 г.

Выходит ежемесячно

9(2601). АСЕПТИЧЕСКИЙ МЕНИНГИТ ВСЛЕДСТВИЕ
ЛЮМБАЛЬНОЙ МИЕЛОГРАФИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ
МЕТРИЗАМИДА У РЕБЕНКА В ВОЗРАСТЕ 4,5 МЕС

DiMario F.J. Aseptic Meningitis Secondary to
Metrizamide Lumbar Myelography in a 4 1/2-
Month-Old Infant. - Pediatrics, 1985, 76, 2,
259-262 (англ.)

Асептический и бактериальный менингиты как осложне-
ния миелографии у взрослых описаны в литературе. Сообще-
ний о подобных осложнениях у детей не имеется. Приводит-
ся описание первого случая развития асептического менин-
гита у ребенка вследствие использования для люмбальной
миелографии метризамида.

Ребенок 4,5 мес госпитализирован для обследования
по поводу асимметрии нижних конечностей. Для исключения
скрытой дизрафии спинного мозга произведена рентгеногра-

фия. На снимках патологии не обнаружено.

Люмбальная миелография с введением 5 мл изотонического раствора метризамида проводилась под общей анестезией. Патологические изменения отсутствовали.

Полученная спинномозговая жидкость была светлой и прозрачной с нормальным содержанием глюкозы и белка. Лейкоцитов не найдено. Через 12-18 ч после миелографии у ребенка постепенно поднялась температура до $40,2^{\circ}\text{C}$, трижды была рвота. При обследовании в периферической крови лейкоцитоз со сдвигом влево. Температура через 30 ч после миелографии в утренние часы повышалась до $38,7^{\circ}\text{C}$. В это же время у ребенка появились вялость, рвота, раздражительность. При обследовании выявлена ригидность затылочных мышц. Произведена люмбальная пункция спинномозговой жидкости. Обнаружено большое количество лейкоцитов, повышение содержания глюкозы и белка. При окраске по Граму бактерий не выявлено. При обследовании спинномозговой жидкости методом иммуноэлектрофореза признаков инфекции *Haemophilus influenzae* и *Neisseria meningitidis* A и C не обнаружено. В связи с подозрением на бактериальный менингит начата терапия нафциллином по 200 мг/кг в день внутривенно. Однако у ребенка оставалась высокая температура с максимумом $39,2^{\circ}\text{C}$, несмотря на применение жаропонижающих средств. На 7-й день госпитализации раздражительность и ригидность затылочных мышц регрессировали. Нормализовался клеточный состав спинномозговой жидкости. При повторных исследованиях жидкости методом иммуноэлектрофореза инфекции не выявлено. Антибиотики были отменены. При ультразвуковом исследовании черепа расширения желудочков мозга не отмечено.

Миелография у детей применяется для диагностики врожденных изменений, включая дизрафию спинного мозга, сколиоз или опухоли спинного мозга.

Метризамид - растворимое в воде йодсодержащее контрастное вещество, нашедшее применение для миелографии в 70-е годы, одобрен для применения у детей в январе

1983 г. Порошок метризида растворяют в стерильной воде и получают раствор требуемой концентрации. При концентрации 170 мг/мл он изотоничен спинномозговой жидкости, что является преимуществом перед применявшимися ранее контрастными веществами с большей осмолярностью, применение которых обуславливало развитие ряда побочных эффектов.

Побочные реакции на метризамид при миелографии у взрослых включали головную боль, тошноту, рвоту, боли в затылке и лихорадку. Тяжелые побочные эффекты развивались нечасто. К ним относятся галлюцинации и гиперacusия, гипертермия и фотофобия с состоянием психомоторной ажитации, психические расстройства (нарушения сознания и амнезия), генерализованные припадки, сопровождающиеся транзиторными патологическими изменениями на ЭЭГ, расстройства речи (дисфазия и афазия) и моторные нарушения. Описаны 4 случая расстройств зрения, у 1 больного полная слепота. Все патологические симптомы полностью регрессировали в течение 2-12 дней.

По данным некоторых исследователей, частота побочных эффектов у 439 больных, которым проведена миелография с метризамидом, достигала 55%. Лихорадка, менингизм, плеоцитоз спинномозговой жидкости с количеством лейкоцитов $2,0-8,0 \cdot 10^9/\text{л}$ наблюдались в 1% случаев. Эти данные позволили авторам считать, что метризамид отрицательно воздействует на ЦНС.

Результаты изучения переносимости метризида в двух группах детей (69 и 246 исследований соответственно) показали, что частота побочных эффектов составила 51 и 58% соответственно. При этом не зарегистрировано ни одного случая асептического менингита. В первой группе выявлено 2 случая менингизма (3%). У 5 детей (7%) головная боль длилась более 24 ч. Во второй группе выраженные побочные реакции наблюдались у 20 детей (8%). Кроме того, у 4 детей (1,6%) были тяжелые реакции в виде нарушений сознания, диплопии или припадков.

Большинство исследователей приходят к выводу, что частота и тяжесть побочных эффектов коррелируют с количеством контрастного вещества, попадающего в полость черепа. Как свидетельствуют данные проспективных исследований, можно значительно уменьшить частоту возникновения тошноты и рвоты, если в течение 12 ч после процедуры больной будет находиться в постели с приподнятым головным концом на 45° . Особенно это важно для детей, так как соблюдение ими оптимальной позиции затруднительно. Показано, что тяжелые реакции развиваются при введении большого количества контрастного вещества.

Полагают, что метризамид вызывает лептоменингеальное раздражение, приводящее к небольшому и преходящему увеличению количества белка и лейкоцитов в спинномозговой жидкости. Повышение температуры тела после миелографии у маленьких детей также обусловлено лептоменингеальным раздражением. Диагноз бактериального менингита может быть поставлен в том случае, если в повторных посевах спинномозговой жидкости обнаруживаются соответствующие возбудители. Причиной попадания бактерий в субарахноидальное пространство считаются несоблюдение стерильности во время пункции или загрязнение контрастного вещества.

Редким осложнением миелографии с применением метризамида является слипчивый арахноидит. Спонтанное выздоровление при слипчивом арахноидите встречается лишь в отдельных случаях. Осложнение протекает бессимптомно, но как следствие его может развиться гидроцефалия. Поэтому дети после миелографии нуждаются в пристальном внимании врачей. При появлении клинических признаков гидроцефалии или повышении внутричерепного давления через несколько недель после миелографии требуется немедленное обследование больного.

В заключение автор отмечает, что для профилактики побочных реакций количество вводимого вещества должно строго соответствовать возрасту ребенка. Необходимо не только следить за величиной объема контрастного вещества, но

и обеспечить уменьшение распространения контрастной жидкости внутри черепа. Миелография у детей может проводиться лишь в случаях крайней необходимости, например, для диагностики некоторых врожденных изменений, таких, как спинальная дизрафия. Библиография: 23 названия. -
реф. И.С т а н к о в с к а я

10(2602). ПСИХОЗ И ПРИПАДКИ ВСЛЕДСТВИЕ ИНЪЕКЦИИ
ПРОКАИНОВОЙ СОЛИ ПЕНИЦИЛЛИНА G

Silber T.J., D'Angelo L. Psychosis and Seizures
Following the Injection of Penicillin G Procaine. -
Amer. J. Dis. Child., 1985, 139, 4, 335-337 (англ.)

Синдром Hoigne - острая, токсическая, неаллергическая реакция на внутримышечное введение прокаиновой соли пенициллина G. Клинически немедленно после инъекции возникают симптомы поражения ЦНС (психоз, судороги), в легких случаях - расстройства сознания, головокружение, изменения в пробах восприятия и нарушения зрения. У большинства больных развивается тахикардия, повышается АД. Характерно отсутствие каких-либо проявлений аллергии.

Это осложнение развивается относительно редко. При ретроспективном исследовании частота такого типа реакции составляла 3 случая на 1000 инъекций прокаиновой соли пенициллина G, в то же время при проспективном исследовании не выявлено ни одного случая реакции у 534 больных, получавших внутримышечно препарат. По данным литературы, реакция развивается в 6 раз чаще у мужчин, чем у женщин. Авторы приводят 4 собственных наблюдения. Прокаиновую соль пенициллина G в дозе 4,8 млн. ЕД назначали по поводу инфекционных поражений мочеполовых путей 3 подросткам в возрасте 15, 16 и 18 лет и девушке 16 лет.

Авторы считают, что у всех 4 больных был синдром Hoigne. Клинические проявления и прежде всего симптомы

поражения ЦНС возникали сразу после инъекции прокаино-
вой соли пенициллина G. Продолжительность реакции редко
превышала полчаса. Больные жаловались на слуховые и зри-
тельные расстройства, чувство страха смерти, у них наб-
людались галлюцинации, психоз и эпилептические припадки.
Изменения сердечно-сосудистой системы включали тахикар-
дию и небольшое повышение АД. В отличие от больных с ана-
филактическими реакциями на пенициллин у этих больных не-
было каких-либо проявлений аллергии. В отличие от больных,
страдающих реакциями страха иглы и вазовагальными реакциа-
ми на инъекции, у наблюдаемых авторами пациентов отмечены
повышение АД и более полная нервно-психическая симптоматика.

Все больные были очень обеспокоены своим заболеванием:
2. из них злоупотребляли алкоголем и лекарствами. Эти дан-
ные согласуются с результатами обследования больных с
синдромом Hoigne, проведенного рядом авторов: при изу-
чении анамнеза этих больных выявлялись разные психические
расстройства. Синдром Hoigne необходимо отличать от ор-
ганического мозгового синдрома, обусловленного пеницилли-
ном и связанного с отеком мозга. Пенициллин может вызывать
расстройства сознания, дезориентацию и изменения психики
при внутривенном введении очень больших доз (40 000 000 -
80 000 000 ЕД/сут).

Предполагают, что неврологические расстройства, наб-
людаемые у больных с синдромом Hoigne, являются следст-
вием микроэмболии кристаллами прокаино-вой соли пенициллина G.
Однако до сих пор не зарегистрировано ни одного случая
эмболии легких у этих больных. По данным некоторых иссле-
дователей, развитие синдрома связано с внезапным повышени-
ем концентрации свободного прокаина в ЦНС. Поддержкой этой
гипотезы может служить тот факт, что синдром Hoigne со-
ответствует системной токсической реакции, вызываемой
местными анестетиками (раздражение коры мозга, судороги).
Показано, что под воздействием прокаина, вводимого внутри-
венно, могут развиваться различные неврологические симптомы.
То, что синдром Hoigne всегда возникает вслед за инъек-

цией прокаиневой соли пенициллина G, дает основание предположить, что он является результатом случайного внутрисосудистого попадания препарата. В пользу последней гипотезы может свидетельствовать наличие прямых анатомических связей между тазовыми и позвоночными венами. Таким образом, существует возможность случайного попадания прокаина в вены ягодичной области и далее в мозговое кровообращение. Однако при проспективном исследовании выявлено повышение уровня прокаина у многих лиц, получавших внутримышечные инъекции прокаиневой соли пенициллина. Поэтому последняя гипотеза не может быть использована как единственная для объяснения механизма синдрома Hoigne.

Период полужизни прокаина очень короткий. В организме человека он гидролизуется сывороточной холинэстеразой до нетоксических метаболитов, которые выводятся с мочой. Небольшое количество прокаинэстеразы также присутствует в спинномозговой жидкости. Гидролиз прокаина и его дериватов более медленный в спинномозговой жидкости, чем в плазме. Внезапное повышение концентрации свободного прокаина в мозговой ткани может привести к кратковременной токсической реакции мозга и проявлениям синдрома Hoigne.

Авторы считают, что у всех наблюдавшихся ими больных были симптомы токсического действия прокаина. Каждый больной получил 4,8 млн. ЕД прокаиневой соли пенициллина, содержащих 1820 мг прокаина или приблизительно 120 мг свободного прокаина. Для лечения проявления синдрома Hoigne применяют такие препараты, как фенobarбитал натрия, эпинефрин в сочетании с введением кислорода через носовой катетер, дигенгидрамин гидрохлорид (бенадрил) и кортикостероиды.

Из-за небольшого числа больных с синдромом Hoigne авторы не смогли выявить связи между нарушениями психики и предрасположенностью к развитию синдрома. Если такая связь существует, то больным с расстройствами психики и больным, злоупотребляющим алкоголем или лекарствами, следует назначать другой антибиотик. Библиография: 27 названий. — реф. И.С т а н к о в с к а я

II(2603). СИНДРОМ РЕЙЕ, СВЯЗАННЫЙ С ТЕРАПИЕЙ
АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТОЙ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ
ВОЛЧАНКИ

Hansen J.R., McGray P.B., Bale Y.F., Corbett A.J.,
Flanders D.J. Reye Syndrome Associated with Aspi-
rin Therapy for Systemic Lupus Erythematosus. -
Pediatrics, 1985, 76, 2, 202-205 (англ.)

В последние годы появились сообщения о возможной
связи терапии салицилатами и заболеванием, обозначаемым
синдромом Рейе, развивающимся у детей с коллагеновыми сосу-
дистыми заболеваниями, особенно у больных ревматоидным
артритом. Авторы впервые наблюдали возникновение синдро-
ма Рейе у больной системной красной волчанкой, получав-
шей ацетилсалициловую кислоту. Больная 14 лет поступила
в клинику в состоянии дезориентированности и агрессивнос-
ти. Из анамнеза выяснено, что она страдала идиопатической
анемией, гипотиреозом, леченным левотироксином натрия.
За I мес до госпитализации у нее появились уртикарная сыпь,
болезненность и припухлость межфаланговых суставов паль-
цев рук. СОЭ 55 мм/ч. В течение I нед получала стероиды
и антигистаминные препараты. Затем была назначена ацетил-
салициловая кислота в суточной дозе 3 г из расчета 55 мг
на 1 кг массы. Спустя 2 нед от начала терапии ацетилса-
лициловой кислотой у больной возникли недомогание и рво-
та; температура тела была понижена. Через 36 ч от моме-
нта появления этой симптоматики у больной развилась ажита-
ция, сменившаяся сонливостью, отмечались небольшая ригид-
ность в области затылка и болезненность в правом верхнем
квадранте живота. Температура поднялась до 37,8°C. Из
данных параклинического обследования обращает на себя вни-
мание повышение содержания в крови аммиака до 142 мкмоль/л
(норма 11-35 мкмоль/л). Активность глутаминщавелевоуксус-
ной трансаминазы 2130 МЕ/л. Результаты исследования спин-
номозговой жидкости: глюкоза 47 мг/дл (2,585 ммоль/л),

белок 15 мг/дл (150 мг/л). Предварительный диагноз: синдром Рейе. Больной назначили маннитол (1 г/кг) и 10% декстрозу. Ацетилсалициловая кислота была отменена. Больная была переведена в университетскую клинику. При поступлении спокойна, реагировала только на болевые раздражители. Зрачки одинаковой величины (4 мм), реагировали на свет. Глубокие сухожильные рефлексы усилены. Определялся двусторонний симптом Бабинского.

Содержание в крови аммиака 118 мкмоль/л, активность глутаминщавелевоуксусной трансаминазы 1926 МЕ/л, уровень салицилата 10,4 мг/дл (104,0 мг/л), ацетаминофен в крови отсутствовал. Газы артериальной крови: pH 7,28; P_{CO_2} 27 мм рт.ст., P_{O_2} 112 мм рт.ст. На ЭЭГ признаки III стадии синдрома Рейе. Проводилась терапия маннитолом и пентобарбиталом при ограничении приема жидкости. Через 10 ч больная впала в состояние комы. После введения панкуронила бромида произведена интубация и налажена гипервентиляция. Внутричерепное давление 23 мм вод. ст. В последующие 4 дня вводили маннитол, пентобарбитал, проводили гипервентиляцию для поддержания внутричерепного давления не менее чем 20 мм вод. ст. Содержание в крови аммиака постепенно нормализовалось, однако активность глутаминщавелевоуксусной трансаминазы оставалась повышенной. На 6-й день пребывания в клинике у больной появилась уртикарная сыпь на лице, туловище и конечностях. CO_2 49 мм/ч. При микроскопировании биоптатов кожи выявлены лейкоцитокластический васкулит и положительный волчаночный тест. Активность сывороточной глутаминщавелевоуксусной трансаминазы 126 МЕ/л, уровень аммиака сыворотки 42 мкмоль/л.

На 8-й день начато лечение метилпреднизолоном. ЭЭГ, снятая через 24 ч, свидетельствовала об улучшении состояния. На 11-й день были прекращены гипервентиляция, отменено ограничение жидкости, седативная терапия. Неврологический статус постепенно улучшался. На 15-й день произведена чрескожная биопсия печени: обнаружены незначительные жировые изменения. При электронной микроскопии

в некоторых гепатоцитах выявлены жировые вакуоли. На 19-й день больная была выписана с рекомендацией продолжить лечение преднизолом по 17,5 мг 2 раза в день (1 мг/кг).

В приведенном наблюдении у больной развилась острая энцефалопатия с клиническими проявлениями синдрома Рейе. Больная получала за 2 нед до появления признаков синдрома Рейе ацетилсалициловую кислоту, уровень салицилата в крови был 104 мг/л. При биопсии кожи и иммунофлюоресцентном исследовании выявили лейкоцитокластический васкулит, типичный для системной красной волчанки.

Гепатоцеллюлярные повреждения, связанные с приемом салицилата, встречаются относительно часто у больных с сосудистыми коллагеновыми заболеваниями. Поражение печени обычно дозозависимое, обратимое при отмене салицилатов, протекает субклинически. В литературе имеются сообщения о гепатотоксичности ацетилсалициловой кислоты у больных системной красной волчанкой. Ни в одном случае не было поражений ЦНС. При изучении гепатотоксичности ацетилсалициловой кислоты у детей с воспалительными заболеваниями выявлено, что приблизительно у половины больных ювенильным ревматоидным артритом имеется повышение уровня активности сывороточных трансаминаз. Последнее чаще встречается у больных, уровень салицилата в сыворотке крови которых превышает 250 мг/дл.

Синдром Рейе у детей с воспалительными системными заболеваниями, получающих салицилаты, описан в ряде работ. При этом салицилаты назначали в дозах 80-150 мг/кг. У части больных уровень ацетилсалициловой кислоты в крови был ниже 250 мг/л в момент начала энцефалопатии. Длительность терапии ацетилсалициловой кислотой до возникновения синдрома Рейе составляла 3 мес.

Отношения между аспириновой гепатотоксичностью у больных с коллагенозами и синдромом Рейе установить трудно в связи с одинаковыми клиническими и лабораторными данными. Энцефалопатия у больных с синдромом Рейе протека-

ет тяжелее, чем у большинства больных с гепатотоксическими реакциями на ацетилсалициловую кислоту. Однако аспириновая интоксикация у детей младшего возраста может сопровождаться фатальным подъемом внутричерепного давления. По данным некоторых исследователей, гистопатологические изменения при интоксикации салицилатами сходны с таковыми при синдроме Рейе, что дает основание считать синдром Рейе и аспириновую гепатотоксичность у больных с коллагенозами переходом одного состояния в другое.

Авторы рекомендуют в течение первых 3 мес после начала длительной терапии ацетилсалициловой кислотой у детей с воспалительными заболеваниями следить за функциональным состоянием печени и уровнем аммиака в сыворотке крови. Библиография: 15 названий. — реф. И.С т а н к о в - с к а я

12(2604). ГЕПАТИТ, ВЫЗВАННЫЙ САЛИЦИЛАТАМИ, ПРИ РЕВМАТОИДНОЙ ЛИХОРАДКЕ

Hamdan J.A., Manasra K., Ahmed M. Salicylate-Induced Hepatitis in Rheumatic Fever. — Amer.J. Dis. Child., 1985, 139, 5, 453-455 (англ.)

Ревматоидную лихорадку лечат салицилатами уже целое столетие. Наиболее частые осложнения при этой терапии — салицилизм, раздражение желудка, кровавая диарея и реакция гиперчувствительности. Гораздо реже при приеме салицилатов в высоких дозах встречается гепатотоксичность. Авторы провели ретроспективное наблюдение 34 детей в возрасте 4-13 лет (20 мальчиков и 14 девочек), находящихся на лечении в госпитале за 4,5-летний период. Все дети с диагнозом острой ревматоидной лихорадки получали ацетилсалициловую кислоту из расчета 100 мг на 1 кг массы в сутки. У 5 детей на 2-й неделе терапии выявлен гепатит, вызванный салицилатами. Четверо детей были старше 10 лет

с массой, превышавшей 25 кг, одной девочке было 4 года. У всех детей уровень салицилатов в сыворотке крови превышал 250 мг/л, а у 2 их уровень был более 300 мг/л. Гепатит диагностировали при следующих показателях: тошнота, рвота, боль в эпигастральной области, уровень активности глутаминщавелевоуксусной трансаминазы был более 100 МЕ/л. После отмены салицилатов функциональные тесты печени нормализовались.

Авторы приводят описание одного случая. Мальчик 12 лет поступил в клинику с высокой температурой, болью и припухлостью в суставах. Поставили диагноз ревматоидная лихорадка и начали терапию ацетилсалициловой кислотой из расчета по 100 мг на 1 кг массы в сутки. Масса ребенка была 33 кг. Активность глутаминщавелевоуксусной трансаминазы была в норме. На 13-й день лечения у больного появились жалобы на озноб, тошноту; возникла рвота. Содержание салицилатов в сыворотке достигло 290 мг/л и уровень активности глутаминщавелевоуксусной трансаминазы стал 1650 МЕ/л. Тесты на гепатит В и мононуклеоз были отрицательными. Терапия ацетилсалициловой кислотой была прекращена. При биопсии печени выявлен токсический гепатит с застойными явлениями. Спустя 2 сут терапию салицилатами возобновили, но дозу снизили до 80 мг/кг. Через неделю уровень салицилатов снизился до 190 мг/л, а активность глутаминщавелевоуксусной трансаминазы — до 57 МЕ/л. Последующее наблюдение в течение 3 мес не выявило признаков ревматоидной лихорадки и нарушений со стороны печени.

Таким образом, по данным авторов, у 14,7% детей с ревматоидной лихорадкой на фоне терапии салицилатами проявилась гепатотоксичность при значительном увеличении содержания салицилатов в сыворотке (средний уровень 309 мг/л). У остальных детей средний уровень салицилатов был 197 мг/л.

Авторы считают, что гепатотоксичность салицилатов зависит от применяемой дозы; снижение дозы ведет к быст-

рой нормализации функциональных показателей печени. По-видимому, у больных с заболеваниями соединительной ткани метаболизм салицилатов в организме осуществляется по-иному и возможно, что некоторые продукты распада салицилатов оказывают токсическое действие на ткань печени.

Авторы рекомендуют назначать салицилаты детям с массой тела более 25 кг по 80 мг/кг в сутки, так как гепатотоксичность салицилатов проявлялась максимально в этой группе детей. Детям с массой тела 25 кг или меньше назначать салицилаты по 100 мг/кг в течение 1 недели, а затем по 80 мг/кг в течение 4-5 нед. Если наблюдаются нарушения со стороны печени, то терапию салицилатами следует отменить на 48-72 ч, после чего возобновить лечение, но использовать меньшую дозировку. Библиография: 22 названия. - реф. Т.Ф и л и п п е н к о

13(2605). ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ВАСКУЛИТЫ И МЕДИКАМЕНТЫ

Perroul A.M., Revuz J. Vascularites inflammatoires et médicaments. - Therapie, 1985, 4, 4, 241-246 (Фр.)

Самыми частыми проявлениями лекарственных побочных реакций являются кожные сыпи или токсикодермия. Обычно кожные сыпи являются результатом сосудистых изменений типа васкулита, причем васкулит вначале развивается как примитивное воспаление, затем распространяется на сосуды разных калибров и может заканчиваться некрозом сосудистых стенок и формированием клеточного инфильтрата. Проблема классификации васкулитов не решена. Существует много классификаций, в основе которых лежат разные принципы, например, анатомический принцип - в зависимости от поражения сосудов разного калибра. Различают также кожную и кожно-висцеральную форму васкулитов и классифицируют их с учетом органных поражений. Классифицируют васкулиты и в зависимости от клинических вариантов проявления, от их

патоморфологической картины. Большинство современных классификаций придерживается анатомо-морфологического принципа. На его основе подразделяют васкулиты в зависимости от типа клеточного инфильтрата и калибра пораженных сосудов. Такова классификация васкулитов, предложенная Rook.

А. Мелкие сосуды

Полинуклеарный инфильтрат:

- аллергический васкулит
- ревматоидная пурпура
- ангиит Зика

Лимфоцитарный инфильтрат:

- некоторые медикаментозные сыпи
- полиморфная эритема
- системная красная волчанка
- острый лихеноидный лишай

Гранулематозный инфильтрат:

- гранулематоз лимфоматозный
- гранулема очаговая

Б. Крупные сосуды

Полинуклеарный инфильтрат:

- узелковый периартериит

Лимфоцитарный инфильтрат:

- узловатая эритема

Гранулематозный инфильтрат:

- гигантоклеточный артериит (Хортон-Такаясу)

В развитии васкулитов большое внимание следует уделять лекарственной этиологии. Разнообразные кожные медикаментозные сыпи гистологически часто реализуются васкулитами, как правило, с лимфоцитарной инфильтрацией. Для лекарственных сыпей, в основе которых имеется васкулит, характерен полиморфизм клинических проявлений. Это может быть макулопапулезные высыпания, крапивница, узловатая эритема, полиморфная эритема.

Узловатую эритему могут вызвать различные группы

лекарств, но чаще всего кодеин, салицилаты, йодиды, пенициллин, соли золота.

Сосудистые поражения при узловатой эритеме касаются больших сосудов подкожных тканей и характеризуются лимфоцитарным инфильтратом.

Узловатая эритема часто возникает при лечении лепроматоза. Патология при этом заключается в появлении узлов на лице и конечностях, которые некротизируются и кровоточат. Для гистологических изменений характерен лейкоцитарный и лимфогистиоцитарный васкулит. Считается, что механизм медикаментозного васкулита иммунный и связан с массивным высвобождением антигена.

Полиморфная эритема относится к аллергическим реакциям немедленного типа. Клиническим вариантом лекарственной полиморфной эритемы является тяжелое буллезное поражение кожи и слизистых оболочек при синдроме Стивенса-Джонсона. Гистологическая картина при полиморфной эритеме характеризуется лимфоцитарным васкулитом мелких сосудов дермы. В 50% случаев этиология полиморфной эритемы неясна, часто этиология вирусная (герпес). Одним из этиологических факторов развития полиморфной эритемы являются лекарства: барбитураты, хлорпропамид, грицефульвин, гидантоин, пенициллин, фенотиазины, тиазиды, оральные контрацептивы, сульфаниламиды.

Аллергический, или некротический, васкулит включает анатомо-клиническое и гистологическое сочетание фибриноидного некроза сосудистой стенки с лейкоцитарным инфильтратом и пикнозом ядер. В основе механизма развития данной патологии лежит наличие циркулирующих иммунных комплексов. Можно провести аналогию между сосудистыми некротическими поражениями при аллергических васкулитах и феноменом Артюса, а также экспериментальной сывороточной болезнью.

Начальными клиническими признаками аллергических васкулитов, как правило, являются многообразные кожные изменения; пурпура характеризуется петехиями и инфильтрацией.

Интенсивность пурпуры и инфильтрации бывает разной степени. Мелкие узелки появляются на нормальной или эритематозно измененной коже. Эритематозные пятна, узелки и нарушения общего состояния являются основными тремя признаками аллергического васкулита (триада Гужеро). К этим признакам могут присоединяться геморрагические пузыри и постнекротические изъязвления кожи, пустулы, наполненные жидкостью, уртикарии. Местные кожные изменения влекут за собой нарушение общего состояния: фебрилитет, артралгии, отеки волосных сосочков, зуд.

Кожную патологию могут сопровождать и поражения внутренних органов (почек, желудка, суставов).

Причиной возникновения аллергических васкулитов могут быть:

1. Инфекции: бактериальные (стрептококки, микопlasма легочная, гонококки, микобактерии туберкулеза, микобактерии лепры); вирусные (вирус гепатита В, вирус простого герпеса, вирус ветряной оспы).

2. Синдромы, связанные с иммунными нарушениями: ревматоидный артрит, системная красная волчанка, хронический атрофический полихондрит, гиперглобулинемическая пурпура (синдром Вальденстрема), криоглобулинемия, синдром Мак-Дарффи.

3. Лимфопролиферативные нарушения: миелома, болезнь Ходжкина, лейкоз.

4. Медикаменты, относящиеся к различным группам и отличающиеся способами их действия:

антибиотики (бактрим, клиндамицин)

противовоспалительные нестероидные (напрозин, вольтарен, индоцид)

аллопуринол

тиазиды (фуросемид)

антигипертензивные синтетические (тиоурацил)

йодиды

гидралазин

антикоагулянты (кумарин, калципарин)

гидантоин (дигидантоин)

мелфалан

пеницилламин

левамизол

циметидин

прокаионамид

хинидин

хинин

хромогликат

гризеофульвин

ацетилсалициловая кислота

Медикаментозные васкулиты стали известны в 1940 г., когда после введения в клиническую практику сульфаниламидов был описан ангиит, развившийся вследствие гиперсенсibilизации к сульфаниламидам.

При диагностике лекарственных васкулитов необходимо учитывать внутренние и внешние критерии. К внутренним критериям относятся хронология появления осложнения (вслед за приемом лекарства), процесс развития осложнения, клинические и параклинические показатели. Очень важным критерием является повторное появление осложнения при повторном назначении лекарства. Внешними критериями при диагностике лекарственных поражений авторы считают библиографические данные, поиски идентичных наблюдений. Частота медикаментозных васкулитов составляет 30-40%. Учитывая изложенное выше, авторы полагают, что при всяком васкулите необходимо исключить или установить лекарственную причину. Библиография: 49 названий. - реф. Р.Ш и Ф - р и н а

14(2606). НЕПРЕДВИДЕННЫЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ РАНИТИДИНА

Lips U., Zenz M., Tryba M. Unerwartete zerebrale Nebenwirkung von Ranitidin. - Dtsch. med. Wschr., 1985, 110, 36, 1392-1393 (нем.)

Антагонисты H_2 -рецепторов, в частности ранитидин и циметидин, применяются при желудочно-кишечных кровотечениях, вызванных повышенной кислотностью. Терапевтический эффект от применения этих препаратов очень хороший, однако отмечаются различные побочные реакции, особенно при их длительном применении. Особенный интерес представляют нарушения центральной нервной системы. Авторы приводят описание случая острого психоза у больной старческого возраста.

У больной 85 лет после гистерэктомии на 7-й послеоперационный день возникло острое желудочно-кишечное кровотечение (эндоскопически подтвержденная язва желудка), по поводу которого больной ввели электролитный раствор, содержащий препарат дигиталиса. У больной было ясное сознание, признаков церебрального склероза не наблюдалось. Для лечения желудочного кровотечения больной был назначен пиренцепин по 50 мг в сутки и ранитидин по 300 мг в сутки внутривенно. Через день после начала терапии у больной появились прогрессирующая спутанность сознания, чувство страха. Желудочное кровотечение прекратилось, на 4-й день интенсивной терапии все жизненные функции нормализовались, однако психическое состояние больной оставалось тяжелым. Ранитидин был отменен, но состояние больной не улучшилось. После болюсного введения 6 мг физостигмина состояние больной заметно улучшилось. Через 24 ч больной ввели еще 6 мг физостигмина и в течение суток сознание ее полностью прояснилось.

Предполагали, что, возможно, имеется несколько причин затемнения сознания: 1) нарушение электролитного баланса после проведенной операции; 2) старческий церебральный склероз; 3) остаточная реакция после наркоза; 4) токсическая реакция в связи с желудочно-кишечным заболеванием; 5) побочное действие медикаментов, потенциально влияющих на ЦНС.

При обследовании больной лабораторные анализы не выявили какого-либо сдвига в электролитном балансе. Стар-

ческий склероз до назначения интенсивной терапии не наблюдался. Действие наркоза на 7-8-й день уже не проявлялось, поэтому эта причина также отпадала. Никаких сердечно-сосудистых нарушений, которые могли бы вызвать психоз, не наблюдалось. Кишечная патология тоже не могла индуцировать церебральные нарушения. Таким образом, оставались только потенциально действующие на ЦНС медикаменты: дигиталис и ранитидин. Влияние препаратов дигиталиса маловероятно, так как дигиталис был отменен до появления церебральной симптоматики. Ранитидин, по данным литературы, может вызывать головную боль и головокружение. Кроме того, ранитидин может проникать через гематоэнцефалический барьер и таким образом воздействовать на головной мозг. Известно, что у больных пожилого возраста побочные реакции циметидина наблюдаются сравнительно чаще, чем у лиц молодого возраста. Ранитидин, относящийся к этой же группе, оказывает также более выраженное побочное действие на больных старческого возраста.

На основании изложенного выше, авторы считают, что именно ранитидин вызвал в данном случае церебральные нарушения. Библиография: 6 названий. — реф. Т.Ф и л и п — п е н к о

15(2607). БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОЕ ПРОМЫВАНИЕ ПРИ ПОРАЖЕНИИ ЛЕГКИХ, ВЫЗВАННОМ НИТРОФУРАНТОИНОМ

Akoun G.M., Milleron B., El Gharbi N., Malka M.

Le lavage bronchoalveolaire dans la pneumopathie à la nitrofurantoïne. — Sem. Hôp., 1985, 61, 33, 2443-2446 (фр.)

Лекарственное поражение легких всегда трудно диагностировать. Одним из методов диагностики является исследование клеточного состава промывной бронхоальвеолярной жидкости. В качестве примера такого исследования авторы приводят случай альвеолита, вызванного нитрофурантоином.

Женщину 64 лет, страдающую инфекцией мочевыделительных органов, начали лечить нитрофурантоином по 50 мг в день. Всего она получила 27 г этого препарата. Больная обратилась в клинику по поводу сухого кашля, болей в области грудной клетки и сильной одышки. При клиническом обследовании температура тела была нормальной, при рентгенографии легких патологии не выявлено, за исключением дискретного усиления легочного рисунка у основания с двух сторон. Гемограмма свидетельствовала о небольшой эозинофилии (5%). При серологическом исследовании была исключена бактериальная, вирусная или паразитарная инфекция легких.

Исследование дыхательных функций выявило синдром дыхательной недостаточности с небольшой гипоксией и уменьшением диффузии газов. Уровень иммуноглобулинов и Ш и IV факторов комплемента в сыворотке крови был нормальным.

При исследовании промывной бронхоальвеолярной жидкости выявлен гиперцеллюлярит ($250 \cdot 10^3$ клеток при норме $150 \cdot 10^3$), содержащий 47% лимфоцитов и 53% макрофагов (при норме $7\% \pm 3$ лимфоцитов и $1\% \pm 1$ полинуклеаров).

Тест задержки миграции лейкоцитов в присутствии нитрофурантоина был положительным.

Поскольку никаких других причин легочного альвеолита не было найдено, на основании обследования сделано заключение о медикаментозной причине этой патологии. Нитрофурантоин немедленно отменили. Через 3 мес признаки нарушения дыхательной функции исчезли.

После введения нитрофурантоина в клиническую практику в 1953 г. появились сообщения о разнообразных побочных эффектах при его применении со стороны нервной системы, печени, системы крови и др. Первые сообщения об острой патологии легких при лечении нитрофурантоином относятся к 1962 г.; в дальнейшем была описана хроническая патология легких при его применении.

Авторы считают показательными для установления диагноза лекарственной патологии легких данные исследования

промывных бронхоальвеолярных вод. Увеличенное содержание лимфоцитов в жидкости характерно также для других лекарственных альвеолитов, возникающих, например, при лечении амиодароном, солями золота, метотрексатом, ацебутололом. Снижение альвеолярного лимфоцитоза после отмены лечения и увеличение содержания лимфоцитов в промывной жидкости после повторного назначения лекарства являются веским доказательством лекарственной этиологии поражения легких.

Исходя из аналогии с другими лекарственными поражениями легких, возможно, что механизм развития патологии легких при лечении нитрофурантоином иммуноаллергический, а не токсический. Для токсического поражения легких характерно преобладание в промывной жидкости нейтрофилов, например, при бисульфановом поражении легких, а не лимфоцитов.

В описанном выше случае клиническая симптоматика, эозинофилия, выздоровление после отмены нитрофурантоина, положительный тест трансформации лимфобластов в присутствии нитрофурантоина свидетельствует об аллергической иммунной природе поражения легких.

По мнению авторов, исследование промывной бронхоальвеолярной жидкости является ценным диагностическим дополнением, позволяющим при необходимости своевременно отменить лечение. Библиография: 15 названий. — реф. Р.Ш и Ф —
р и н а

С о д е р ж а н и е

соответствует рубрике Рубрикатора ГАСНТИ 76.31.29

16(2608).	Побочные реакции и осложнения, вызываемые кетоконазолом.....	I
17(2609).	Клинико-патологические и лабораторные данные синдрома Крейтцфельда - Якоба у реципиента, получавшего извлеченный из гипофиза человеческого мозга гормон роста.....	I5
18(2610).	Агранулоцитоз, вызванный норамидопирином.....	I7
19(2611).	Амиодароновый гипертиреоз: терапевтическая польза дексаметазона.....	20

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Экспресс-информация

Выпуск 3

Москва 1986

Издаётся с 1968 г.

Выходит ежемесячно

16(2608). ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ И ОСЛОЖНЕНИЯ,
ВЫЗЫВАЕМЫЕ КЕТОКОНАЗОЛОМ

А.В. А с т а х о в а

Кетоконазол – представитель противогрибковых средств группы имидазолов. В эту группу также входят миконазол, клотримазол и эконазол. Препарат обладает выраженной противогрибковой активностью при приеме внутрь, эффективен при лечении многих системных грибковых инфекций, в том числе и развивающихся на фоне терапии кортикостероидами и цитостатиками. К настоящему времени доказана эффективность кетоконазола при следующих инфекциях: бластомикозах, кандидозах, кандидурии, хронических – слизисто-кожных кандидозах, хромомикозах, кокцидиомикозах, гистоплазмозах, грибковых поражениях полости рта и паракокцидиомикозах. Поскольку препарат слабо проникает в спинномозговую жид-

ность, он не применяется при лечении грибковых менингитов.

Противогрибковая активность имидазолов реализуется за счет механизмов, обеспечивающих увеличение проницаемости мембран, снижение усвоения предшественников РНК и ДНК, угнетение оксидазопероксидазных ферментов грибов. Производные имидазола угнетают биосинтез эргостерола — основного эфира в мембранах грибов, а также нарушают синтез триглицеридов и фосфолипидов. Изменения оксидазопероксидазной ферментной системы приводят к накоплению перекиси водорода в токсических концентрациях, что сопровождается дегенерацией и некрозом клеток грибов.

Максимальная концентрация кетоконазола в сыворотке, равная 2 мкг/мл, создается через 2–4 ч после введения препарата в дозе 200 мг внутрь. Через 8 ч концентрация кетоконазола снижается до 1 мкг/мл и через 24 ч бывает ниже 0,4 мкг/мл.

Кетоконазол интенсивно разрушается *in vivo* и только очень незначительная его часть в неизменном виде экскретируется почками и желчевыводящими путями. По этой причине считается необязательным подбор доз препарата в соответствии с функцией почек. Однако такой вывод в отношении функции печени является преждевременным, поскольку есть данные, свидетельствующие о необходимости мониторинга доз препарата у больных с печеночной недостаточностью [Graybill J. et al., 1980].

Всасывание кетоконазола из желудочно-кишечного тракта происходит после растворения в кислой среде желудка. В связи с этим биодоступность препарата снижается при одновременном применении с ним препаратов, уменьшающих желудочную секрецию (антихолинергические средства, антипаркинсонические и антацидные препараты, циметидин или ранитидин) [Davey P., 1983].

На биодоступность кетоконазола влияет также пища. Отмечено, что при одновременном приеме препарата с пищей или же сразу после еды биодоступность кетоконазола сни-

жаются [Mannisto P. et al., 1982].

Клинический опыт использования кетоконазола подтвердил высокую эффективность препарата. Однако по мере расширения практики его применения расширяется и углубляется спектр побочных реакций на препарат и увеличивается частота осложнений. В среднем побочные реакции возникают у 10% больных, леченных кетоконазолом в течение нескольких недель или месяцев. Они включают такие симптомы, как тошнота, рвота, запор, головные боли, головокружение, сонливость, диарея, нервозность и кожный зуд [Jones H., 1982]. Наиболее часто отмечаются тошнота (у 3%) и зуд (у 1,5%).

В обзоре R. Neel и соавт. (1982) суммированы данные о побочных эффектах, возникших в период лечения кетоконазолом 1361 больного (см. таблицу).

Побочные эффекты кетоконазола, примененного для
лечения грибковых инфекций у 1361 больного
[Neel R. et al., 1982]

Побочные эффекты	Частота, %	Сопутст- вующая терапия	Кетокон- азол, отме- чен ^{1,2}	Снижение дозы ке- токона- зола
I	2	3	4	5

**Желудочно-кишечные
эффекты:**

тошнота, рвота	- 3	18/38	8/38	5/38
абдоминальные боли	- 1,3	4/16	2/16	1/16
диарея	- 0,7	2/8		
диспепсия	- 0,2			
метеоризм	- 0,1			
изменение цвета языка	- 0,1			
желудочно-кишечные кровотечения	- 0,1			

Продолжение

I	2	3	4	5
Дерматологические				
эффекты:				
зуд	1,7	9/20	1/20	1/20
сыпь	0,7	4/8	3/8	
дерматиты	0,2	1/2		
алопеция	0,2	1/2		
фотосенсибилизация	0,1	1/1		
чувство жжения	0,1	1/1		
пурпура	0,1			
Влияние на костно- мышечную и нервную системы:				
головокружение	0,8	4/9	1/9	
сонливость	0,8	4/9	2/9	
астения	0,3	3/4	1/4	
артралгия	0,3	2/4		
миалгия	0,3	2/3	1/3	
бессонница	0,2			
нервозность	0,2	1/2	1/2	
парестезии	0,1	1/1		
Метаболические эффек- ты и нарушения питания:				
увеличение актив- ности щелочной фос- фатазы	0,3	1/4		
увеличение актив- ности оксалааттранс- аминазы	0,1		1/1	
гиперлипидемия	0,3			
анорексия	0,2	1/2		
повышение аппетита	0,1			
увеличение массы	0,1			

Продолжение

I	2	3	4	5
увеличение активности глутамин-пировиноградной трансаминазы	0,1		1,1	
ацидоз	0,1	1,1		
авитаминоз D	0,1	1/1		
гипербилирубинемия	0,1			
Окулярные эффекты:				
фотофобия	0,2	2,2		
блефариты	0,1	1/1	1/1	
нарушение остроты зрения	0,1			
ретинальные нарушения	0,1			
Сердечно-сосудистые эффекты:				
гипертензия	0,1		1/1	
трепетание желудочков	0,1			
тромбофлебиты	0,1	1/1		
вазодилатация	0,1	1/1		
Влияние на гемопоэтическую и лимфатическую системы:				
снижение гематокрита	0,1	1/1		
тромбоцитопения	0,1	1/1		
эозинофилия	0,1	1/1		
лейкопения/нейтропения	0,1	1/1		
Другие:				
головная боль	0,9	3/10		
лихорадка/озноб	0,3	2/2	2/3	
гинекомастия	0,2			
недомогание	0,1			

Продолжение

I	2	3	4	5
носовые кровотечения	0,1	1/1		
импотенция	0,1	1/1		
непереносимость алкоголя	0,1			
отит	0,1		1/1	

1 Число больных, получавших сопутствующую терапию, или больных, у которых кетоконазол был отменен, или была снижена доза из-за побочных эффектов, по отношению к общему числу больных с возникшими побочными эффектами.

2 Постоянное или временное прекращение лечения; у некоторых больных препарат был отменен на короткий период, а затем вновь назначен.

К наиболее серьезным осложнениям терапии кетоконазолом относятся поражения печени и эндокринные нарушения.

Гепатотоксичность кетоконазола проявляется либо транзиторными нарушениями функциональных проб печени, либо гепатитами. Транзиторное увеличение активности ферментов печени наблюдается приблизительно у 1/3 леченых больных. В большинстве случаев функция печени в последующем нормализуется, несмотря на продолжающуюся терапию. Однако в литературе описаны единичные наблюдения с летальными исходами [Duarte P. et al., 1984].

Первое сообщение о связи острого гепатита, подтвержденного данными биопсии, с приемом кетоконазола, появилось в 1980 г. [Petersen E. et al., 1980]. Гепатит развился у больной 17 лет, у которой в прошлом заболеваний печени не имелось, признаков злоупотребления какими-либо лекарствами также не было. Осложнение возникло через 6 мес от начала терапии, исход его был благоприятным.

Токсический гепатит у женщины 68 лет с тяжелым дерматомикозом наблюдали J.Heiberg и E.Svejgaard (1981).

В течение 12 нед больная принимала кетоконазол в суточной дозе 200 мг, а затем дозу увеличили до 400 мг. Через 17 нед после лечения препаратом в суточной дозе 400 мг у нее появились темная моча и светлый кал. Данные холецистограммы были в норме. При биопсии печени выявлены увеличение портального тракта, мононуклеарные инфильтраты и локальные некрозы в паренхиме печени. Кетоконазол был отменен. Через 17 нед препарат назначили повторно в дозе 200 мг. Симптомы токсического гепатита, подтвержденные данными биопсии, возникли вновь.

Ж.Ткач и М.Риналди (1982) описан тяжелый гепатит у 6-летнего ребенка, получавшего кетоконазол в течение 5 мес. Все признаки гепатита появились через 3 мес после отмены препарата. По мнению автора, дети более чувствительны к гепатотоксическому действию кетоконазола, поэтому должны подвергаться более тщательному контролю за функциональным состоянием печени.

Р.Янссен и Ж.Сумоенс (1983) проанализировали все случаи асимптоматических и симптоматических реакций со стороны печени, о которых сообщалось за время терапии препаратом до 1982 г. Бессимптомные реакции со стороны печени были детально изучены у 1074 больных, у которых исследовали функциональные пробы печени при клиническом исследовании. Кетоконазол получали больные в возрасте от 1 года до 86 лет по поводу разных глубоких и поверхностных микозов в диапазоне суточных доз от 50 до 1000 мг (обычно 200 мг) в течение разных периодов времени вплоть до 15 мес. У этих больных до начала и на разных сроках лечения периодически определяли активность ферментов печени, причем регистрировали увеличение их активности на 50%. В результате оказалось, что повышение активности ферментов наблюдалось у 14% больных. К концу терапии кетоконазолом изменения этих показателей определялись только у 6% больных. К концу 1982 г. зарегистрирован 31 случай повышения функциональных проб печени, которые сопровождались клиническими проявлениями

гепатотоксичности: желтухой, изменениями цвета мочи и кала, повышением температуры тела, усталостью, анорексией, тошнотой и рвотой. Поскольку большинство больных получали кетоконазол по поводу онихомикоза, было высказано предположение, что больные этой категории подвержены в большей степени гепатотоксическому действию препарата. Однако эти данные нуждаются в дополнительной проверке.

Симптомы осложнения обычно появлялись в первые несколько месяцев терапии: иктеричность в среднем возникала через 6 нед (I-20 нед) и анектерические реакции — через II нед (3-24 нед).

В результате проведенного анализа авторы пришли к заключению: бессимптомные реакции со стороны печени в период лечения кетоконазолом могут возникать на разных сроках терапии. При асимптоматическом незначительном повышении активности ферментов печени не требуется отмены препарата. Однако каждый случай нуждается в оценке принятия решения в совокупности с другими данными.

Реакции со стороны печени с клиническими проявлениями возникают главным образом в течение первых нескольких месяцев терапии. Частота их развития составляет 1/10000. Они носят обратимый характер после отмены препарата.

Авторы считают, что при появлении первых клинических признаков нарушений со стороны печени лечение кетоконазолом должно быть прервано.

Сообщения о гепатотоксических проявлениях продолжают публиковаться и далеко не всегда удается их связать с длительностью терапии и дозой препарата. В обзоре А.Ниме и Т.КеркERING (1983) предпринята попытка оценить роль кетоконазола в противогрибковой терапии. Кроме того, в работе суммированы данные о побочных эффектах препарата. По мнению авторов, более полная информация о препарате может быть получена только в условиях его длительного применения. Однако уже в настоящее время очевидно, что терапия препаратом должна проводиться при тщательном контроле за состоянием больного. В этой связи интерес представ-

ляют рекомендации авторов в отношении доз препарата: для взрослых суточная доза кетоконазола составляет 200 мг; при тяжелых и устойчивых инфекциях она может быть повышена до 400 мг. Для детей старше 2 лет целесообразно производить расчет исходя из массы тела: ≤ 20 кг – 50 мг/сут; 20–40 кг – 100 мг/сут; > 40 кг – 200 мг/сут. Терапия препаратом должна проводиться до разрешения активного инфекционного процесса: в среднем 1–2 нед при кандидозах. При хронических инфекциях необходима поддерживающая терапия продолжительностью в среднем около 6 мес. Авторы считают, что выполнение этих требований обеспечит безопасность применения препарата.

Эндокринными эффектами препарата является угнетение синтеза тестостерона, кортизола и кортизона [Trachtenberg J., Pont A., 1984; Dandona P. et al., 1985]. С угнетением синтеза тестостерона связывают развитие у больных гинекомастии и снижение либидо. Возникновение этих эффектов при лечении кетоконазолом зависит от дозы препарата и длительности терапии.

Как показали A. Pont и соавт. (1982), кетоконазол является сильным ингибитором синтеза тестостерона у людей. В дозе 600 мг препарат в значительной степени снижал концентрацию тестостерона у 4 добровольцев. Максимальное снижение концентрации отмечено в интервале от 4 до 12 ч после введения препарата; позднее к 24-му часу содержание тестостерона возвращалось к норме.

T. Schurmeyer и E. Nieschlag (1982) опубликовали результаты исследования, в котором они определяли концентрацию тестостерона в сыворотке и слюне 5 здоровых добровольцев. Авторы пришли к выводу, что концентрация препарата в слюне является хорошим показателем уровня несвязанного тестостерона в сыворотке. Кроме того, было выявлено, что под влиянием тестостерона резко уменьшается (максимально на 30% через 4–6 ч после приема внутрь) содержание тестостерона как в сыворотке, так и в слюне.

В настоящее время предпринимаются попытки использо-

вать эндокринные эффекты кетоконазола для лечения рака предстательной железы и молочных желез, гирсутизма и болезни Кушинга, при которых требуется угнетение секреции андрогенов [Trachtenberg J., Pont A., 1984].

По данным A. Pont и соавт. (1982), кетоконазол в пределах терапевтических концентраций снижает продукцию кортизола и значительно угнетает синтез кортикостерона изолированными клетками надпочечников крыс. Этот эффект кетоконазола зависит от дозы препарата.

D. Engelhardt и соавт. (1983) изучали влияние кетоконазола на секрецию кортизола у больных с гормонпродуцирующей аденомой надпочечников. Повторное использование кетоконазола (по 200 мг каждые 5 ч в течение 48 ч) сопровождалось снижением уровня кортизола в сыворотке ниже 25 мкг/л. Угнетение секреции кортизола определялось через 5 ч после приема первой дозы и через 9 ч после последней. Эти данные указывают на то, что больные с автономной продукцией кортизола, обусловленной опухолью надпочечников, особенно чувствительны к пагубным последствиям снижения содержания адреналина на фоне терапии кетоконазолом.

Многие исследователи считают, что, несмотря на влияние кетоконазола на синтез тестостерона и стероидов, как правило, не требуется прекращения лечения, поскольку в рекомендуемых дозах препарат редко вызывает эндокринные нарушения. Однако больные с устойчивыми формами грибковых заболеваний, которые вынуждены принимать кетоконазол длительно и в больших дозах, нуждаются в тщательном наблюдении из-за возможного развития вторичных эффектов, связанных с эндокринными изменениями. Кетоконазол в больших дозах может быть причиной транзиторного угнетения гранулоцитов [Meeker T. et al., 1983].

Лечение кетоконазолом может осложняться аллергическими реакциями, которые клинически проявляются зудом, сыпью, дерматитами, ангиоотеклом [Van Dijke C. et al., 1983].

Экссфолиативный дерматит зарегистрирован у больного 48 лет, которому после трансплантации почек с профилакти-

ческой целью был назначен кетоконазол в дозе 200 мг в сутки [Rand R., 1983]. Через месяц была произведена нефрэктомия в связи с отторжением почки. В последующем состояние больного осложнилось вирусной пневмонией и инфицированием раны *E.coli*. Через 3 мес у больного появился эксфолиативный дерматит и повысилась температура тела. При биопсии кожи отмечена лихеноидная лекарственная реакция. В это время больной получал, помимо кетоконазола, глюконат железа, фолиевую кислоту и поливитамины. Сыпь исчезла через 3 нед после отмены кетоконазола.

Практически важным является вопрос взаимодействия кетоконазола с другими препаратами. Установлено, что кетоконазол усиливает антикоагулянтный эффект курареподобных лекарственных средств. Так, A. Smith (1984) описала больную 75 лет, которая одновременно с варфарином (в дозе 17-24 мг еженедельно, назначенным в связи с легочной эмболией) получала кетоконазол по 200 мг 2 раза в день по поводу хронической грибковой инфекции влагалища. Через 3 нед от начала терапии у нее стали появляться спонтанные кровоподтеки. В это время отмечено увеличение содержания варфарина в крови. Кетоконазол отменили, дозу варфарина уменьшили. Спустя 3 нед уровень варфарина снизился до первоначального (до назначения кетоконазола). Авторы рекомендуют снижать дозу варфарина приблизительно в 3 раза при его назначении больным, получающим кетоконазол.

Есть данные о поражениях почек у больных с трансплантированной почкой, которые одновременно с циклоспорином получали и кетоконазол [Diererink H., Miller J., 1982]. Полагают, что под влиянием кетоконазола угнетается обмен циклоспорина в печени. В результате содержание циклоспорина в плазме увеличивается и повышается риск развития поражений почек.

В исследованиях на животных показано, что кетоконазол обладает тератогенными свойствами. Так, обнаружено, что препарат влияет на репродуктивную функцию крыс: в дозах, превышающих 80-100 мг/кг в день, кетоконазол сокращал сроки

беременности и увеличивал число мертворожденных и летальных исходов плода [Van Tyle J., 1984]. У большинства новорожденных находили нарушения в виде олигодактилии. И хотя клинических наблюдений, подтверждающих это положение, не имеется, не рекомендуется назначать препарат беременным и кормящим женщинам.

Завершая обзор данных о побочных эффектах кетоконазола, следует отметить, что наряду с высокой эффективностью при лечении грибковых инфекций и с наличием преимуществ перед другими препаратами этого ряда (эффективность при приеме внутрь) терапия кетоконазолом требует соблюдения мер предосторожности и тщательного наблюдения за больными. Возможность развития хотя и редких, но тяжелых гепатотоксических реакций делает обязательным определение функции печени особенно у больных, получающих препарат длительно и при одновременном применении других гепатотоксических лекарственных средств. Лечение препаратом необходимо проводить под контролем функции крови, содержания тестостерона и кортизона в сыворотке. На наш взгляд, справедливы рекомендации службы контроля за безопасностью лекарственной терапии США ограничить применение кетоконазола только случаями тяжелых грибковых инфекций, исключая местные инфекции и грибковые менингиты (FDA drug bulletin, 1984).

С п и с о к л и т е р а т у р ы

DANDONA P., MONIUDIN J., PRENTICE H.G. Ketoconazole and adrenocortical secretion. - Lancet, 1985, I, p.227-227.

DAVEY P.G. Ketoconazole absorption (letter). - J. Antimicrob. Chemother., 1983, II, p. 599-599.

DIEPERINK H., MILLER J. Ketoconazole and cyclosporin (letter). - Lancet, 1982, 2, p. 1211-1211.

DUARTE P.A., CHOW C.C., SIMMONS F., RUSRIN J. Fatal hepatitis associated with ketoconazole therapy. - Arch. intern. Med., 1984, 144, p. 1069-1070.

ENGELGARDT D., MANN K., HORMANN K. et al. Ketoconazole inhibits cortisol secretion of an adrenal adenoma in vivo and in vitro. - Klin.Wschr., 1983, 61, S.373-375.

FDA drug bulletin. Ketoconazole labeling revised. - FDA drug bulletin, 1984, 14, p. 17-18.

GRAYBILL J.R., LUNDBERG D., DONOVAN W. et al. Treatment of coccidioidomycosis with ketoconazole: clinical and laboratory studies of 18 patients. - Rev. infect. Dis., 1980, 2, p. 661-673.

HEIBERG J.K., SVEJGAARD E. Toxic hepatitis during Ketoconazole treatment. - Brit. med. J., 1981, 283, p. 825-826.

HEEL R.C., BROGDEN A., CARMINE P.A. et al. Ketoconazole: a review of its therapeutic efficacy in superficial and systemic fungal infections. - Drugs, 1982, 23, p.1-36.

HUME A.L., KERKERING T.M. Ketoconazole (Nizoral, Janssen Pharmaceutica). - Drug. Intelligence, 1983, 17, p. 169-174.

JANSSEN P.A.J., SYMOENS J.E. Hepatic reactions during ketoconazole treatment. - Amer. J. Med., 1983, 18, p. 80-85.

JONES H.E. Ketoconazole. - Arch. Derm., 1982, 118, p. 217-219.

MANNISTO P.T., MANTYLA R., NYKANEN S. et al. Impairing effect of food on ketoconazole absorption. - Antimicrob. Agents Chemother., 1982, 21, p. 730-733.

MEEKER T.C., SIEGEL M.S., SHIOTA F.M. et al. Toxicity of amphotericin B, miconazole, and ketoconazole to human granulocyte cells in vitro. - Antimicrob. Agents. Chemother., 1983, 23, p. 169-171.

PETERSEN E.A., ALLING D.W., KIRKPATRICK C.H. Treatment of chronic mucocutaneous candidiasis with ketoconazole: a controlled clinical study. - Ann. intern. Med., 1980, 93, p. 791-795.

PONT A., WILLIAMS P.L., LOOSE D.S. et al. Ketoconazole blocks adrenal steroid synthesis. - Ann. intern. Med., 1982, 97, p. 370-372.

PONT A., WILLIAMS P.L., AZHAR S. et al. Ketoconazole blocks testosterone synthesis. - Arch. intern. Med., 1982, 142, p. 2137-2140.

RAND R., Ketoconazole therapy and Exfoliative Erythroderma. - Arch. Derm., 1983, 119, p. 97-98.

SCHURMEYER T., NIESCHLAG E. Ketoconazole - induced drop in serum and saliva testosterone. - Lancet, 1982, 2, p. 1098-1098.

SMITH A.G. Potentiation of oral anticoagulants by ketoconazole. - Brit. med. J., 1984, 288, p. 188-188.

TKACH J.R., RINALDI M.G. Severe hepatitis associated with ketoconazole therapy for chronic mucocutaneous candidiasis. - Cutis, 1982, 29, p. 482-484.

TRACHTENBERG J., PONT A. Ketoconazole therapy for advanced prostate cancer. - Lancet, 1984, 2, p. 433-435.

VAN DIJKE C.P.H. et al. Anaphylactic reactions to ketoconazole. - Brit. med. J., 1983, 287, p. 1673-1673.

VAN TYLE J.H. Ketoconazole. Mechanism of action, spectrum of activity, pharmacokinetics, drug interactions, adverse reactions and therapeutic use. - Pharmacotherapy, 1984, 4, p. 343-373.

17(2609). КЛИНИКО-ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ
ДАННЫЕ СИНДРОМА КРЕЙТЦФЕЛЬДА-ЯКОБА У РЕЦИПИЕНТА,
ПОЛУЧАВШЕГО ИЗВЛЕЧЕННЫЙ ИЗ ГИПОФИЗА ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО
МОЗГА. ГОРМОН РОСТА

Gibbs C.J., Joy A., Heffner R., Franko M. et al.
Clinical and pathological features and laboratory
confirmation of Creutzfeldt-Jakob disease in a
recipient of pituitary-derived human growth hormone. - New Engl. J. Med., 1985, 313, 12, 734-738
(англ.)

В литературе имеются сведения о том, что гормон
роста вызывает синдром Крейтцфельда-Якоба. Авторы приво-
дят еще один случай, подтвержденный патологоанатомически-
ми и лабораторными данными.

Больной 23 лет умер от прогрессирующего неврологи-
ческого заболевания, продолжавшегося 1,5 года. Впервые
родители обратились к врачу в связи с отставанием в рос-
те 7-летнего мальчика по сравнению с его братом-близне-
цом. При обследовании физическое состояние больного бы-
ло в норме, но рост соответствовал 3,5-летнему возрасту.
Исследование функции гипофиза показало, что содержание
гормона роста в крови менее 1 нг/мл. Больному в течение
8 лет регулярно вводили экстракт человеческого гормона
роста. Кроме того, периодически ребенок получал короткие
курсы фтороксиместерона и оксандралона.

К 16 годам рост мальчика стал 166,4 см, но половое
развитие не соответствовало норме (маленькие гениталии,
отсутствие подмышечных волос и растительности на лице,
скудное оволосение конечностей). Уровень тестостерона в
плазме - 1030 нг/л и фолликулостимулирующего гормона -
4,2 мМЕ/мл. У больного диагностировали недостаточность
гонадотропина и назначили 200 мг тестостерона каждые
3 нед. После окончания школы мальчик стал моряком, но
через 4 года его демобилизовали в связи с появлением нев-
рологической симптоматики (слабость, некоординированность

движений). Окружающие заметили изменение характера (стал апатичным и индифферентным). Больной поступил в госпиталь в январе 1984 г. При обследовании у него обнаружены расстройство координации движений, изменение пальце-носовой и коленно-пяточной проб, нистагм при взгляде в сторону. Все лабораторные анализы при всестороннем исследовании были в норме. Больному был назначен 10-дневный курс АКТГ, но видимого улучшения в состоянии здоровья больного не было. Через 3 мес он снова поступил в клинику в тяжелом состоянии. У него усилились деменция, тремор головы, дисфагия, клonus верхних конечностей. Лабораторные анализы никакой патологии не выявили, и больной был выписан с диагнозом синдрома Крейтцфельда-Якоба. Через месяц он умер.

Больной получал инъекции гормона роста регулярно в течение 8 лет. 4 мес. Терапия началась за 13 лет до возникновения неврологической симптоматики, и последняя доза была введена за 6 лет до заболевания. При вскрытии был исследован головной и спинной мозг. На обоих полушариях головного мозга отмечена генерализованная атрофия коркового слоя с уменьшением ширины мозговых извилин и расширением борозд. На срезах головного мозга были видны расширения боковых желудочков и III желудочка. Кортикальная мантия редуцирована. Белое вещество мозга не изменено. Хвостатое ядро, наружная часть чечевицеобразного ядра (путамен) и зрительное ядро были сморщены. На горизонтальном срезе головного мозга видно общее уменьшение размера среднего мозга, моста мозга и продолговатого мозга без очаговых поражений. На горизонтальном срезе мозжечка заметны сужение извилин и расширение борозд. Спинной мозг был почти без изменений.

На микросрезах коры головного мозга, базальных узлов, таламуса и мантии было заметно уменьшение количества нейронов. В зоне гиппокампа изменений не наблюдалось.

Потеря нейронов сопровождалась выраженным глиозом. Глубокообразные изменения определялись во фронтальной, окци-

питальной и теменной долях коры головного мозга. В мозжечке отмечалось заметное уменьшение количества клеток.

Методикой, предложенной R. Merz и соавт. (методика описана), в ткани нервных волокон коры головного мозга были обнаружены скарпии и протеин PrP₂₇₋₃₀, что подтверждает диагноз синдрома Крейтцфельда-Якоба. По мнению авторов, гипофизы, из которых получали препарат гормона роста, были инфицированы и явились причиной заболевания.

Авторы взяли образцы всех 15 серий препарата гормона роста, которые в свое время вводились больному, и ввели их обезьянам для подтверждения своего вывода, что именно вирусы, находящиеся в препарате, явились причиной заболевания. Инкубационный период у обезьян длится 3-5 лет. Эксперимент продолжается. Библиография: 17 названий.

реф. Т. Ф и л и п п е н к о

18(2610). АГРАНУЛОЦИТОЗ, ВЫЗВАННЫЙ НОРАМИДОПИРИНОМ
Marliac Y., Barazi S. L'agranulocytose à la noramidopyrine. - Bordeaux méd., 1985, 18, 13, 437-441 (фр.)

Норамидопирин - нестероидное противовоспалительное и жаропонижающее средство - применяется с 1982 г. Токсическое действие норамидопирина зависит от кумуляции в организме при передозировке как абсолютной (при превышении дозы), так и относительной (при недостаточности) функций выделительных органов. В этих случаях возникают токсические эффекты со стороны желудка, почек и печени. Нередко при лечении анальгетиками, в частности норамидопирином, развивается агранулоцитоз. Частота возникновения агранулоцитозов у больных, проживающих в разных странах, различна и определяется распространенностью применения лекарств, содержащих норамидопирин. В Скандинавских странах - Швеции и Финляндии - довольно высок процент агранулоцитозов в свя-

зи с лечением норамидопирином. В США, где лимитирован отпуск анальгетиков, лекарственные агранулоцитозы регистрируются реже.

Клиническая картина агранулоцитоза развивается постепенно: сначала отмечается изолированное повышение температуры, затем ухудшается общее состояние. В гемограмме — гранулоцитопения. Время появления осложнения от начала лечения составляет 7-10 дней. Первоначально диагноз агранулоцитоза ставится редко, и только после присоединения септицемии, менингита, остеомиелита и других очагов гнойной инфекции становится ясна их причина. В 80% случаев агранулоцитоз заканчивается летально.

Для картины крови при данной патологии характерно исчезновение гранулоцитарных элементов, а иногда и уменьшение количества эритроцитов. В костном мозге наблюдается аплазия трех ростков: полное исчезновение гранулоцитарных элементов из-за блокады их на стадии миелоцитов и метамиелоцитов. В периферической крови полностью отсутствуют полинуклеары.

В костном мозге наблюдается также поражение красного ростка, но в меньшей степени, чем гранулоцитарного ростка. В периферической крови снижается число эритроцитов. Норамидопирин выявляет скрытый дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. При наличии такого дефицита развивается гемолитическая анемия, характеризующаяся гемоглобинурией и анурией. В случае имеющейся недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы иногда однократный прием норамидопирина вызывает гемолиз через 24-48 ч.

При норамидопириновом агранулоцитозе поражается и тромбопоэз. В периферической крови при этом определяется тромбоцитопения. Кроме того, на уровне костного мозга наблюдаются плазмоцитоз и пролиферация ретикулярных клеток, увеличивается число лимфоцитов, а в периферической крови выявляется ретикулоцитопения. Эволюция агранулоцитоза, вызванного норамидопирином, зависит от кинетики гранулоцитов. Выздоровление при правильно поставленном диагнозе и,

следовательно, своевременном лечении может наступить в течение 10-12 дней после последнего приема лекарства. Этот срок обусловлен тем, что восстановление полинуклеаров в крови связано с их генезом (6 дней) и созреванием (6 дней).

Патогенез гематологических осложнений при применении норамидопирина до конца не выяснен. Большинство авторов считают, что механизм развития агранулоцитозов иммуно-аллергический. Это подтверждается быстротой возникновения осложнения, быстрым регрессом патологической симптоматики после отмены лекарства. При цитопениях, обусловленных норамидопирином, обнаруживают, как правило, антигранулоцитарные антитела. Эти антитела формируются у sensibilized больных, которые в прошлом имели контакт с лекарствами типа норамидопирина. Антитела первоочередно реагируют на медикамент, поступающий в плазму. Образуется комплекс; состоящий из антител и лекарства, осаждающийся на поверхности клетки. Этот комплекс обладает свойствами агглютинировать и преципитировать клетки; наступает лизис элементов крови.

Предполагают, что возникновение агранулоцитоза связано с иммунной блокадой гранулопоэза. По мнению некоторых авторов, норамидопирин оказывает прямое цитотоксическое действие на элементы крови, а также на миелотоксическую активность.

Несмотря на то, что норамидопириновый агранулоцитоз развивается редко, тяжесть и опасность присоединившихся при этом инфекций обуславливают высокую летальность. В связи с этим предлагается ограничить применение норамидопирина и заменить его другими анальгетиками. Библиография: 19 названий. - реф. Р.Ш и ф р и н а

19(2611).. АМИОДАРОНОВЫЙ ГИПЕРТИРЕОЗ: ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ПОЛЬЗА ДЕКСАМЕТАЗОНА

Simon C., Schlienger J.L., Cherfan J., Roul G., Vignon F., Chabrier G., Imier M. Hyperthyroïdie à l'amiodarone: intérêt thérapeutique de la dexaméthasone.- Sem. Hôp. Paris, 1985, 61, 34, 2520-2522 (фр.)

Возникновение гипертиреоза при лечении амиодароном является тяжелым осложнением и представляет трудную терапевтическую проблему. Применение антитиреоидных синтетических препаратов, лития и йода малоэффективно при лечении этого осложнения. В последние годы появились работы, в которых сообщается о положительном терапевтическом действии кортикостероидов в отношении гипертиреоза. В связи с этим вызывает большой интерес применение кортикостероидов для коррекции функций щитовидной железы. Это положение иллюстрируется следующим наблюдением авторов.

Женщина 30 лет по поводу митральной болезни в течение 2 лет лечилась амиодароном (200 мг) и дигоксином (по 1 таблетке 5 дней в неделю). У нее ухудшилось общее состояние, появились сильная одышка, сердцебиение, прогрессирующее уменьшение массы тела (12 кг за 1 мес), обильная потливость.

При осмотре обращала на себя внимание тахикардия (до 140 ударов в минуту), определялись признаки левожелудочковой недостаточности, тремор конечностей. Данные биохимического исследования подтвердили наличие тяжелого гипертиреоза: содержание в крови свободных тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) сильно повышено. Процентное же содержание в плазме альбумина, тироксинсодержащего глобулина и тироглобулина было нормальным. Антитиреоидных, антитиреоглобулиновых и антимикросомальных антител не выявлено. После прекращения лечения амиодароном и назначения карбимазола (100 мг/сут) в течение месяца клиническое состояние и биохимические показатели оставались без изменений. Уровень тиреоидных гормонов в крови был по-прежнему высоким. При-

соединение карбоната лития также было безрезультатным. Поскольку при сердечной недостаточности противопоказано применение бета-блокаторов, решили сочетать лечение карбимазолом с кортикостероидной терапией. Больной был назначен дексаметазон (3 мг/сут). Менее чем за 2 нед такого лечения наблюдалось быстрое клиническое улучшение (уменьшение астении и тахикардии), почти нормализовалось содержание свободных T4 и T3 в крови. Когда кортикостероидную терапию прервали, то на фоне лечения карбимазолом резко обострились признаки гипертиреоза со значительным повышением содержания свободных T4, T3 и 3,3',5'-трийодтиронина или обратного T3 (rT3).

Карбимазол был отменен, и вновь назначен дексаметазон в постепенно убывающей дозировке. Лечение дексаметазоном продолжалось в течение 13 нед. К концу этого периода биохимические показатели содержания T3 и T4, а также тиреостимулирующего гормона полностью нормализовались.

В состав таблеток амиодарона входит 75 мг йода на 100 мг амиодарона. При подавлении активности фермента 5-монодезйодазы происходит задержка периферического превращения T4 и T3, возникает перегрузка йодом, развивается гипертиреоз. Подавление активности ферментов может наступать и под влиянием лекарственного лечения, в частности при лечении амиодароном. Факты благоприятного действия гормональной терапии (глюкокортикоидов) при лечении гиперфункции щитовидной железы (базедовой болезни) известны давно, хотя механизм этого воздействия окончательно не выяснен.

У людей с нормальной или сниженной функцией щитовидной железы, которые по тем или иным причинам принимают тироксин, присоединения дексаметазона вызывает уменьшение метаболического клиренса T4 с увеличением соотношения свободных T4/T3 и 3,3',5'-трийодтиронина. В опытах *in vitro* это объясняется прямым воздействием дексаметазона на места периферической дезйодизации (печень, почки). Дексаметазон снижает также активность выработки гипофизом тиреостимулирующего гормона.

В описанном случае быстрое исчезновение гипертиреоза под влиянием дексаметазона, обострение патологической симптоматики вследствие его внезапной отмены и ее регресс при повторном назначении препарата свидетельствуют о бесспорном благоприятном действии дексаметазона при лекарственном гипертиреозе. Библиография: 10 названий. -
реф. Р.Ш и ф р и н а

Ответственные за выпуск
А.С. ЛОПАТИН, А.А. КУЛЫГИНА

Редактор С.В. Решетина

Корректор Т.Ю. Литвак

Подписано к печати 24.02.86.

Форм.бум. 60x84/16.

Офсетная печать. Печ.л. 1,5; усл.л. 1,4; уч.-изд.л. 1,04.

Тираж 26 252 экз. Публикаций 4.

Заказ № 167.

Издание Всесоюзного научно-исследовательского института
медицинской и медико-технической информации
Министерства здравоохранения СССР

Адрес: 109240. Москва, Ж-240, Москворецкая набережная, 2а.

Отпечатано в ПК ВНИИМИ.
ский пер., 5.

119285. Москва, 2-й Мосфильмов-

ВСЕСОЮЗ
МЕДИЦИНА

Издается с 196

20(2612).
ТИМОЛОЛ,
Soots J.,
ert B. Bro
lol admini
Allerg., I

Бета-блокаторы
применяют в офтальмологии
Нежелательные эффекты
введения хорошо известны
влияние при местном
форме глазных ка
Авторы пред
го бронхоспазма
тимолола.

С о д е р ж а н и е

соответствует рубрике Рубрикатора ГАСНТИ 76.31.29

20(2612).	Бронхоспазм, вызванный малеатом тимолола, при внутриглазном введении..	I
21(2613).	Патология легких вследствие гиперсенсibilизации к ацебутололу.....	3
22(2614).	Нежелательные неврологические осложнения, обусловленные амиодароном.....	5
23(2615).	Гипогликемия, вызванная диэопирамидом..	7
24(2616).	Сравнение побочных эффектов при применении синтетического калцитонина при внутримышечном введении и в форме интраназального аэрозоля.....	10
25(2617).	Некротический колит, вызванный нейролептиками.....	13
26(2618).	Полиневрит, судорожные кризы и мозжечковый синдром - осложнения лечения метронидазолом.....	14
27(2619).	Заболевание легких, вызванное сульфасалазином.....	16
28(2620).	Иммунная гемолитическая анемия, связанная с терапией пробенецидом.....	17
29(2621).	Иммунная тромбоцитопения после терапии альфа-интерфероном у больного раком...	19
30(2622).	Эмбриопатия, вызванная ретиновой кислотой.....	21
31(2623).	Антиперинуклеарные и антинуклеарные антитела, индуцированные медикаментами...	23

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Экспресс-информация

Выпуск 4

Москва 1986

Издается с 1968 г.

Выходит ежемесячно

20(2612). БРОНХОСПАЗМ, ВЫЗВАННЫЙ МАЛЕАТОМ
ТИМОЛОЛА, ПРИ ВНУТРИГЛАЗНОМ ВВЕДЕНИИ

Soots J., Fournier E.C., Riou Y., Ramon Ph., Walla-
ert B. Bronchospasme induit par le maléate de timo-
lol administré par voie oculaire. - Rev. franç.
Allerg., 1985, 25, 2, 71-73 (фр.)

Бета-блокаторы, к которым относится тимолол, широко применяют в офтальмологии для лечения хронической глаукомы. Нежелательные эффекты бета-блокаторов при парентеральном введении хорошо изучены в отличие от их побочного действия при местном введении, в частности, при применении в форме глазных капель.

Авторы представляют два наблюдения развития тяжело-го бронхоспастического приступа после глазной инстилляцией тимолола.

Наблюдение 1. Мужчину 52 лет с наличием хронического бронхита, лечили по поводу хронической глаукомы пилокарпином. Одновременно в связи с обострением бронхолегочной патологии ему были назначены антибиотики и бронхолитические препараты. Через 30 мин после введения в глаз 2 капель тимолола у больного возник бронхоспазм. Дыхательная недостаточность была настолько тяжелой, что больного пришлось госпитализировать. Обычные бронхолитики (теофиллин) бронхоспазма не сняли. Приступ удалось купировать через несколько часов только после внутривенного введения метилпреднизолона.

Наблюдение 2. Мужчина 59 лет, страдающий артериальной гипертензией, аллергией к домашней пыли и клещам, аллергической астмой, хорошо купирующейся теофиллином, получал по поводу глаукомы тимолол (по 2 капли 5% раствора). Больной поступил в клинику в состоянии дыхательной декомпенсации, связанной с обструкцией бронхов. Домашнее лечение (пенициллином и теофиллином) было неэффективным. При опросе больного выяснилось, что бронхоспазм у него возникал всякий раз через полчаса после введения глазных капель, содержащих тимолол (так продолжалось в течение 6 нед). Тимолол был заменен пилокарпином. Дыхательная недостаточность регрессировала.

Малеат тимолола — неселективный бета-блокатор без симпатомиметической активности. Его применяют в форме капель 0,25–0,5% раствора малеата тимолола. Период полужизни тимолола от 4 до 6 ч, длительность воздействия более 24 ч. В 1 мл 0,25% раствора содержится 0,34 мг тимолола. Терапевтическая эффективность тимолола в 8 раз превышает эффективность пропранолола, поэтому тимолол является препаратом выбора при лечении хронической глаукомы. При внутриглазном введении препарат вследствие богатой васкуляризации конъюнктивы быстро попадает в общую систему сосудистой циркуляции, в печень и легкие. При применении тимолола в форме глазных капель 2 раза в день создается такая его концентрация в плазме, которая способна индуцировать побочные

эффекты у предрасположенных к осложнениям больных.

Следует отметить, что в описанных выше случаях у больных имелись факторы риска: наличие аллергии и предшествующей бронхолегочной патологии. При применении тимолола известны следующие побочные эффекты: осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (брадикардия, сердцебиение, гипотензия, острый отек легких, декомпенсация сердца); осложнения со стороны центральной нервной системы (головные боли, ухудшение памяти, тенденция к депрессии, дезориентация); осложнения со стороны глаз (двоение в глазах, боли в глазных яблоках, кератит, анестезия роговицы).

Авторы подчеркивают, что больным с какой-либо хронической бронхолегочной патологией не рекомендуется назначать бета-блокаторы.

Кажущаяся безобидность такой лекарственной формы, как глазные капли, вследствие быстрого попадания в кровеносное русло может вызвать у предрасположенных больных тяжелые осложнения. Библиография: 25 названий. — реф. Р.Ш и Ф р и —
н а

21(2613). ПАТОЛОГИЯ ЛЕГКИХ ВСЛЕДСТВИЕ ГИПЕРСЕНСИБИЛИЗАЦИИ К АЦЕБУТОЛОЛУ

Akoun G., Touboul J.L., Mayaud C., Gauthier-Rahman S., Gharbi N.El. Pneumopathie d'hypersensibilité à l'acébutolol. — Rev. franç. Allerg., 1985, 25, 2, 85-86 (фр.)

Бронхоспазм как осложнение лечения бета-блокаторами широко известен. Менее изучена другая легочная патология, которая может развиться в случае применения бета-блокаторов, — интерстициальная пневмония. Представлено собственное наблюдение автором возникновения такого осложнения при лечении ацебутололом.

Мужчину 49 лет по поводу артериальной гипертензии лечили ацебутолом в ежедневной дозе 800 мг в течение 13 мес. Общая доза принятого ацебутолола составила 400 г. Больной поступил в клинику с температурой тела 38°C, потерей массы тела, сильной одышкой. При рентгеноскопии легких обнаружены очажки затемнения, характерные для интерстициальной пневмонии. Контуры сердца без изменений. При исследовании дыхательных функций выявлена дыхательная недостаточность. Количество лейкоцитов было в пределах нормы ($5,3 \cdot 10^9$ /л).

В промывной альвеолярной жидкости — высокий лимфоцитоз (70% лимфоцитов и 30% макрофагов). Тест задержки миграции лейкоцитов положителен при минимальной концентрации ацебутолола. Исследование на предмет обнаружения бактериальной, вирусной, паразитарной или грибковой инфекции не выявило никакой инфекции. Лечение ацебутолом было прекращено. Через 3 нед после отмены ацебутолола клинические и рентгенологические признаки легочной патологии регрессировали. Функциональных нарушений дыхания не наблюдалось.

По мнению авторов, в данном случае пневмония возникла в результате гиперсенсibilизации к ацебутололу, о чем свидетельствовали клинические, рентгенологические и функциональные изменения, состав промывной альвеолярной жидкости, положительный тест миграции лейкоцитов при минимальной концентрации ацебутолола, а также регресс патологической симптоматики после его отмены.

По данным литературы, известно, что длительное лечение ацебутолом может сопровождаться разнообразной легочной патологией. Так, описаны случаи развития плеврального выпота и гранулематоза легких, возникших через 2 года лечения ацебутолом, и регрессировавших в течение 4 мес после его отмены. При этом наблюдался характерный состав промывной альвеолярной жидкости с высоким содержанием лимфоцитов.

Учитывая изложенное выше, авторы считают, что иссле-

дование клеточного состава промывной альвеолярной жидкости является ценным методом установления этиологии легочной патологии, в ряде случаев позволяющим избежать проведения биопсии легких. Благодаря своевременному установлению диагноза иммунологической лекарственной пневмонии можно вовремя отменить лечение и предупредить дальнейшие осложнения, в частности, необратимый фиброз легких. Библиография: 5 названий. — реф. Р.Ш и ф р и н а

22(2614). НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ АМИОДАРОНОМ

Anderson N.E., Lynch N.M., O'Brien K.P. Disabling Neurological Complications of Amiodarone. — Aust. N.Z. J. Med., 1985, 15, 3, 300-304 (англ.)

Амиодарон — эффективное антиаритмическое средство. В последние годы его применение значительно возросло. Наиболее известные побочные реакции, возникающие при лечении амисдароном, включают поражения щитовидной железы, печени, легких, кожи. В настоящее время обратили внимание на неврологические осложнения. Большинство клиницистов считают, что неврологические осложнения возникают при лечении амиодароном в высоких дозах и симптоматика обратима при отмене препарата или снижении дозы. Авторы наблюдали 5 случаев неврологических нарушений при применении умеренных доз амиодарона, причем в одном случае симптоматика была необратима.

Неврологическая симптоматика наблюдалась у 3 женщин и 2 мужчин в возрасте 66-72 лет. В каждом случае причиной назначения амиодарона была ишемическая болезнь сердца с наджелудочковой и желудочковой тахикардией. Неврологические нарушения отмечались у больных в интервале от 5 до 40 мес с начала терапии (у 4 больных в течение 13 мес). Суточная доза не превышала 600 мг, общая доза амиодарона перед наступлением симптоматики была 102-474 г (у 4 больных

100-200 г). У 3 больных была измерена концентрация амиодарона в плазме через 24 ч после приема последней дозы препарата, которая соответственно была равна 1,96, 0,43 и 3,64 мг/мл. Терапевтическая норма содержания амиодарона в плазме 1-2 мг/мл. Отмечено, что большая часть побочных реакций проявляется при концентрации амиодарона в плазме более 2,5 мг/мл.

Описание случая 1. Мужчина 66 лет получал терапию амиодароном 600 мг в сутки в течение 5 мес. В результате лечения у больного развилась неврологическая симптоматика: появились неустойчивая походка, нарушение координации и оцепенение обеих конечностей. При обследовании отмечена атаксическая походка с двусторонним тремором конечностей и непроизвольными судорожными движениями. При исследовании с помощью компьютерной томографии головы была выявлена общая атрофия головного мозга и на электромиограмме — существенные нейрогенные изменения. Кроме того, имелось нарушение проводимости нервов.

Случай 2. Женщина 68 лет в течение 13 мес получала терапию амиодароном по 600 мг в сутки. У нее появились тремор верхних конечностей, неустойчивая походка, диффузная мышечная слабость в верхних и нижних конечностях, исчезла чувствительность пальцев ног, снизился сухожильный рефлекс. При электромиографии отмечено общее снижение мышечной активности. Биопсия мышечных волокон показала сильную изменчивость размера мышечных волокон с атрофией волокон типа II. При биопсии нервной ткани выявлено умеренное уменьшение количества малых нервных волокон с миелиновой оболочкой и некоторых клеток Шванна, содержащих в цитоплазме метакроматические гранулы. При электронной микроскопии обнаружены интенсивно окрашенные лизосомальные включения.

Авторы приводят еще 3 аналогичных случая.

Амиодарон был отменен во всех случаях. Один больной умер через 16 дней после отмены препарата. У этого больного до последнего дня жизни неврологическая симптоматика не исчезала. У другого больного наблюдалось явное улуч-

шение в состоянии здоровья, однако через несколько недель после отмены амиодарона больной умер. У 2 больных через 2-6 нед наступило четкое клиническое и нейрофизиологическое улучшение, и у последнего больного тремор исчез после отмены амиодарона, но наблюдалась нарастающая тяжелая проксимальная мышечная слабость даже год спустя.

По данным литературы, наиболее частыми неврологическими осложнениями терапии амиодароном являются тремор, неустойчивая походка и периферическая нейропатия.

На основании описанных случаев авторы делают заключение, что неврологические осложнения могут возникнуть при применении амиодарона в терапевтических дозах и почти не существует зависимости между содержанием амиодарона в плазме и токсическими проявлениями. Хотя чаще побочные явления наблюдаются при концентрации амиодарона в плазме более 2,5 мг/мл, тем не менее отмечено, что серьезные нарушения могут возникнуть и при более низких концентрациях препарата (0,43 мг/мл). Нередко латентный период перед проявлением неврологических нарушений бывает довольно длительным. Неврологические нарушения не всегда обратимы после отмены препарата или снижения дозы. Отмена амиодарона часто может быть связана с внезапной смертью, как это отмечали авторы в 2 описанных случаях.

Авторы считают, что неврологические осложнения после терапии амиодароном встречаются достаточно часто и носят тяжелый характер. Это является противопоказанием к длительной терапии амиодароном, особенно если его можно заменить другим препаратом. Библиография: 20 названий. — реф. Т.Ф и л и п п е н к о

23(2615). ГИПОГЛИКЕМИЯ, ВЫЗВАННАЯ ДИЗОПИРАМИДОМ

Schweitzer F., Bezot F., Aubrun P., Cuny G. Hypoglycémie au disopyramide. — Ann. méd. Nancy, 1985, 24, 335-337 (фр.)

Дизопирамид — антиаритмическое средство, широко ис-

пользуется при суправентрикулярных нарушениях ритма. По механизму действия дизопирамид близок к хинидину. В клиническую практику дизопирамид введен в 1969 г. Его коммерческое название ритмодан (капсула содержит 100 мг дизопирамида), седо-ритмодан (75 мг дизопирамида) и ритмодан пролонгированного действия (содержит 250 мг дизопирамида). Побочные явления при лечении дизопирамидом развиваются довольно часто.

Побочные эффекты дизопирамида

— неврологические осложнения:

ранняя кома

поздняя кома

расстройство дыхания типа апноэ

— осложнения, связанные с антихолинэргическим действием дизопирамида:

тахикардия

сухость слизистых оболочек

двусторонний мидриаз

задержка мочи

запор

расстройство аккомодации

— сердечно-сосудистые осложнения:

тахикардия

брадикардия синусовая

коллапс

остановка сердца

— изменения ЭКГ — нарушения проводимости:

предсердно-желудочковый блок

внутрижелудочковый блок

— нарушения автоматизма:

экстрасистолия желудочковая

тахикардия желудочковая

torsade de pointe

фибрилляция желудочков

фибрилляция предсердий

удлинение интервала S-T
изменение зубца T

Приведено собственное наблюдение авторов развития гипогликемии при лечении ритмоданом. Это осложнение встречается очень редко, и механизм его развития окончательно не выяснен.

Женщина 81 года поступила в клинику по поводу синдрома деменции, артериальной гипертензии, хрипов в легких и недостаточности функции почек. Масса тела больной была 39 кг. Лечение включало дизопирамид 400 мг в день в течение 3 дней, эритромицин 2 г в день, клонидин 1 капсула в день, препараты железа, витамины группы B.

При лабораторном исследовании через 2 дня от начала лечения у больной обнаружили гипогликемию, которую купировали внутривенным введением гипертонического раствора глюкозы. Прием ритмодана был прекращен. Уровень сахара в крови нормализовался в течение 6 дней. В данном случае имелись условия, способствующие относительной передозировке ритмодана (недостаточность функции почек, значительное снижение массы тела больной). Факторами риска для развития осложнения при лечении ритмоданом являются пожилой возраст больных, нарушения функции печени и почек, недостаточное питание. Гипогликемическое действие дизопирамида подтверждено в эксперименте на животных. Имеются предварительные данные о вероятном влиянии дизопирамида на усиление продукции инсулина.

Описанный выше случай еще раз иллюстрирует, как важно учитывать соотношения назначаемой дозы и массы тела больного, а также состояние функций почек и печени. Кроме того, авторы считают нецелесообразным одновременное применение ритмодана и эритромицина. Библиография: 10 названий.
реф. Р.Ш и ф р и н а

24(2616). СРАВНЕНИЕ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ПРИ
ПРИМЕНЕНИИ СИНТЕТИЧЕСКОГО КАЛЬЦИТОНИНА ПРИ
ВНУТРИМЫШЕЧНОМ ВВЕДЕНИИ И В ФОРМЕ ИНТРАНАЗАЛЬНОГО
АЭРОЗОЛЯ

Reginster J.Y., Franchimont P. Comparison des ef-
fets secondaires entraînés par l'administration de
calcitonine synthétique de saumon, par voie intra-
musculaire et sous forme de spray nasal. - Rev.méd.
Liège, 1985, 40, 19, 667-669 (фр.)

Известно, что парентеральное введение синтетического
кальцитонина (кальцитрина) в 60% случаев вызывает появле-
ние побочных реакций, которые иногда настолько тяжелы,
(флюс лицевой, повышение температуры тела, тошнота, рвота,
диарея), что приходится прерывать лечение. В настоящее
время появилась новая лекарственная форма кальцитонина -
аэрозоль для интраназального введения. Предварительные ре-
зультаты показали, что введение кальцитонина в ежедневной
дозе 200 МЕ дает наибольший эффект при лечении болезни
Педжета по биологическим, клиническим и рентгенологичес-
ким показателям. С целью сравнительного изучения двух форм
кальцитонина 10 больным (9 женщин и 1 мужчина) с неперено-
симостью синтетического кальцитонина при парентеральном
введении применяли этот препарат интраназально в форме
аэрозоля. Эти больные раньше получали кальцитонин внутри-
мышечно по поводу симпатической альгодистрофии, болезни
Педжета и других патологических изменений костей.

Осложнения развились через 48 ч после первой инъек-
ции кальцитонина и проявлялись тошнотой (10 случаев), флю-
сс (6 случаев) и рвотой (4 случая). Интраназальное же
введение кальцитонина в дозе 200 МЕ в день в течение ме-
сяца у 9 больных никаких побочных явлений не вызвало, у
одной больной возникли тошнота и рвота.

Степень интенсивности побочных реакций оценивалась
по четырем градациям и обозначалась как (+) - слабая,
(++) - сильная, (+++) - тяжелая, (++++) - очень тяжелая.

Побочные эффекты при парентеральном и интраназальном введении
синтетического кальцитонина

Диагноз	Пол	Кальцитонин, парентеральное введение				Кальцитонин, интраназальный аэрозоль				Плацебо, интраназальный аэрозоль		
		побочное действие	доза, ЕД, в/м	интенсивность побочной реакции	длительность лечения	побочное действие	доза, ЕД/сут	интенсивность	длительность лечения	побочное действие	интенсивность	длительность лечения
I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
гипопаратиреоидизм	Жен.	Тошнота, рвота	25	++++	2 дня	-	200		I мес.	-	-	I мес.
гипопаратиреоидизм	Жен.	Рвота, анорексия, астения	100	++++	Одно введение	-	200		-"-	-	-	-"-
гипопаратиреоидизм	Жен.	Тошнота, головокружение	100	++++	Одно введение	-	200		-"-	-	-	-"-
гипопаратиреоидизм	Жен.	Тошнота, головокружение, блус	100	++++	Одно введение	-	200		-"-	-	-	-"-

Продолжение

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
									I мес.	-	-	I мес.
Альгодистрофия Муж.	Тошнота, рвота, флюс, расст- ройство вкуса	100	++++	Одно вве- дение	-	200						
Альгодистрофия Жен.	Тошнота, флюс рвота	100	++++	Одно введе- ние	Тошнота, рвота, флюс	200	++++	Одно введе- ние	Тошно- та, рвота	++++	Одно введе- ние	
Альгодистрофия Жен.	Тошнота, рвота, флюс	100	++++	Одно введе- ние	-	200		I мес	-	-	I мес	
Болезнь Педжа- та	Рвота, тошно- та	100	++++	Одно зве- ление	-	200		-"	-	-	-"	
Альгодистрофия, Жен. Болезнь Педжа- та	Тошнота, голово- кружение, астения, флюс	100	++++	Одно введе- ние	-	200		-"	-	-	-"	
Альгодистрофия Жен.	Тошнота, флюс, голово- кружение	100	++++	Одно введе- ние	-	200		-"	-	-	-"	

Таким образом, очевидны преимущества интраназального способа введения кальцитонина перед его внутримышечным введением. Библиография: 2 названия. — реф. Р.Ш и ф р и —
н а

25(2617). НЕКРОТИЧЕСКИЙ КОЛИТ, ВЫЗВАННЫЙ НЕЙРОЛЕПТИКАМИ

Feneugrou B., Alauzen M., Bourguine N., Carabalona P.
Colite nécrosante due aux neuroleptiques. — Gastro-
enterol. Clin. Biol., 1985, 9, 8-9, 635-636 (фр.)

Представлено собственное наблюдение авторов. Женщину 46 лет по поводу параноидной формы шизофрении в течение 22 лет лечили нейролептиками. Два последних месяца больная получала галоперидол (60 мг) и нозинан (100 мг) в сочетании с Teralithe (препарат лития) (750 мг) и акинетон-ретард (4 мг) ежедневно. У больной в прошлом не было патологии со стороны сердечно-сосудистой системы и желудка. Изредка отмечался запор. На фоне двухдневного запора у больной внезапно появились боли в животе, затем возникло состояние шока. При пальпации живот спокойный, слегка болезненный. Данные аускультации сердца и ЭКГ без изменений. Температура тела нормальная. На обзорном снимке живота отмечалось растяжение воздухом толстого кишечника. При лапаротомии был обнаружен инфаркт толстой кишки с широкими участками некроза, захватывающими и половину сигмовидной кишки. Брыжейка толстой кишки была без патологии, мезентериальные артерии эластичные, а сосуды толстой кишки пульсирующие, извитые. На уровне прямой кишки, дистальной половины сигмовидной, слепой кишок и тонкого кишечника никаких аномалий не обнаружено. Лечение состояло в оперативном удалении толстой кишки и части сигмовидной. При осмотре во время операции зоны некроза захватили слизистую и подслизистую оболочки,

местами и мышечные слои. Вокруг очагов некроза имелся воспалительный инфильтрат. При бактериологическом анализе перитонеальной жидкости выявлен обычный состав микрофлоры. Было решено, что некротический колит развился вследствие лечения нейролептиками, так как все другие возможные причины некроза (сосудистая ишемия, эмболия, бактериальная инфекция) были исключены. Механизм этого осложнения сходен с некротическим колитом, развивающимся при наличии непроходимости. Нейролептики, обладая парасимпатолитическим свойством, способны вызвать атонию и растяжение желудка, что способствует паралитическому илеусу (кишечной непроходимости). Повышенное давление внутри кишечника при этом вызывает нарушение гемодинамики в его стенках, что приводит к ишемии и быстрому развитию некроза. В целях профилактики подобных осложнений при лечении нейролептиками необходимо следить за функцией кишечника, бороться с запором, в случае острой атонии кишечника немедленно отменять лечение нейролептиками, корректировать водно-электролитные нарушения, назначать антибиотикотерапию. Библиография: 6 названий. — реф. Р.Ш и ф р и н а

26(2618). ПОЛИНЕВРИТ, СУДОРОЖНЫЕ КРИЗЫ И
МОЗЖЕЧКОВЫЙ СИНДРОМ — ОСЛОЖНЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ
МЕТРОНИДАЗОЛОМ

Ferroir J.P., Roger V., Mahieux F., Guillard A. Polynévrite, crises convulsives et syndrome cérébelleux, complications d'un traitement par le métronidazole. — Presse méd., 1985, 14, 41, 2108-2108 (фр.)

Периферическая нейропатия, возникающая при лечении метронидазолом, является редким осложнением.

Приводится собственное наблюдение авторов. Женщину 61 года госпитализировали по поводу гнойного плеврита,

вызванного анаэробными возбудителями. Было назначено лечение гентамицином (3 раза в день по 60 мг внутримышечно), амоксицилином (3 г внутрь ежедневно) и метронидазолом (2 г в день).

Через 15 дней лечение гентамицином закончили. На 20-й день от начала лечения у больной развился первый генерализованный судорожный припадок (типа эпилептического). На 25-й день появились нарушения походки и равновесия, отмечались парестезии на руках и ногах. На 30-й день наблюдался второй судорожный припадок. Нарушения чувствительности распространились по всему телу. Нарушений глубокой чувствительности и ограничений движений обнаружено не было, хотя рефлекс на ахилловых сухожилиях отсутствовали. Больная не могла самостоятельно стоять, имелась значительная атаксия, скандированная речь.

Было высказано предположение, что возникновение полиневрита, мозжечковой симптоматики и судорожных кризов являются результатом применения метронидазола. Препарат был отменен. Данные рентгенографии черепа, электроэнцефалографии и мозговой томоденситометрии после отмены метронидазола были нормальными. Анализ спинномозговой жидкости, полученной при люмбальной пункции, проведенной через 10 дней после отмены метронидазола, никаких изменений не выявил. На электромиелограмме отмечены признаки нейрогенного периферического поражения, замедления скорости проведения нервного возбуждения.

При исследовании нервно-мышечного биоптата обнаружены признаки мышечной атрофии с денервацией и дискретным уменьшением числа миелиновых волокон в чувствительных нервах.

Приступов судорог у больной больше не наблюдалось. Мозговая симптоматика исчезла через 10 дней. Парестезии сохранялись в течение нескольких месяцев после отмены лечения. Плеврит у больной был купирован.

О полиневритах, возникающих при длительном лечении высокими дозами метронидазола (больше 2 г/сут), известно.

Осложнения в форме судорог встречаются гораздо реже (авторы располагают данными только о 5 подобных осложнениях). Сочетания же осложнений при лечении метронидазолом у одного и того же больного в виде полиневрита, судорожных кризов и мозжечкового синдрома до сих пор не было известно. С этой точки зрения данное наблюдение представляет интерес. Библиография: 4 названия. — реф. Р.Ш и ф р и н а

27(2619). ЗАБОЛЕВАНИЕ ЛЕГКИХ, ВЫЗВАННОЕ
СУЛЬФАСАЛАЗИНОМ

Moseley R.H., Barwick K.W., Dobuler K., DeLuca V.A.
Sulfasalazine-Induced Pulmonary Disease. — Digest.
Dis. Sci., 1985, 30, 9, 901-904 (англ.)

Сульфасалазин с успехом применяется при воспалительных желудочно-кишечных заболеваниях, хотя часто вызывает побочные реакции в виде тошноты, рвоты, головной боли, сыпи, лихорадки, артралгии, анемии, желтухи, нейротоксикоза. Авторы приводят случай редко встречающейся легочной патологии после лечения сульфасалазином.

Мужчина 72 лет в течение 4 мес страдал диареей, похудел на 8 кг. На основании результатов колоноскопии и биопсии поставлен диагноз острого язвенного колита. Назначена терапия преднизолом (40 мг/сут) и сульфасалазином (2 г/сут) с хорошим результатом. Через 3 мес у больного поднялась температура тела, появились ночные кошмары и непродуктивный кашель. При поступлении в клинику температура тела была $39,8^{\circ}\text{C}$, у основания легких с обеих сторон прослушивались хрипы. В крови лейкоцитоз со сдвигом влево и повышение СОЭ до 52 мм/ч. Функциональные показатели печени были в норме за исключением слегка увеличенной активности глутаминопировиноградной трансаминазы. При рентгеноскопии грудной клетки выявлены двусторонние очаговые инфильтраты у основания легких.

В многочисленных пробах крови, мочи, слюны патологической флоры не обнаружено. Трехдневный курс эритромицина не дал результата. У больного наблюдались явления легочной недостаточности и умеренной гипоксемии.

Сульфасалазин был отменен, но улучшения не наступало. При бронхоскопии выявлена интерстициальная пневмония с очаговым поражением альвеолярной перегородки. Интерстиций содержал умеренные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, макрофагов и нейтрофилов. Снижение температуры тела произошло в последующие 2 дня. На рентгенограмме грудной клетки никакой патологии больше не отмечалось, и показатели легочных функций нормализовались.

По данным литературы, легочная патология после терапии сульфасалазином встречается довольно редко. Как правило, продолжительность терапии сульфасалазином в дозе 4 г/сут до появления клинической симптоматики (одышка, кашель, повышение температуры тела) более 2 мес. Описанный случай интересен тем, что были проведены гистологические и лабораторные исследования, подтверждающие токсический характер поражения легких.

Возможность проявления различных побочных реакций на сульфасалазин, в том числе и легочных, особенно возрастает при высокой концентрации препарата в сыворотке крови (более 50 мг/мл) и у больных со сниженной скоростью ацетилирования. Библиография: 13 названий. — реф. Т, Ф и л и п - п е н к о

28(2620). ИММУННАЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ,
СВЯЗАННАЯ С ТЕРАПИЕЙ ПРОБЕНЕЦИДОМ

Sosler S.D., Behzad O., Garratty G., Lee C.L., Postoway N., Khomo O. Immune Hemolytic Anemia Associated with Probenecid. — Amer. J. clin. Path., 1985, 84, 3, 391-394 (англ.)

Пробенецид применяют при лечении гиперурикемии, свя-

занной с подагрой. Гемолитическая анемия неиммунного происхождения, возникающая после терапии пробенецидом, описана в литературе у больных с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Авторы впервые описывают случай возникновения иммунной гемолитической анемии после терапии пробенецидом.

Мужчина 64 лет поступил в клинику с жалобами на общую слабость, короткое дыхание и тяжелую анемию неизвестной этиологии. Больной по поводу подагры принимал по 500 мг пробенецида 2 раза в сутки и 0,6 мг колхицина по мере надобности. При поступлении больного в клинику недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы не обнаружено и, кроме признаков гемолитической анемии, все остальные показатели были в норме. Исследование костного мозга подтвердило диагноз гемолитической анемии и вторичной недостаточности фолатов. В связи с тем, что содержание гемоглобина в крови продолжало снижаться, больному ввели эритроцитную массу. Кроме того, больному были назначены преднизон, фолаты и препараты железа, а пробенецид был заменен аллопуринолом. Через 18 дней больной был выписан в удовлетворительном состоянии. При иммунологических исследованиях сыворотки, взятой до и после трансфузии, были обнаружены антитела к пробенециду. Авторы предполагают, что пробенецид образует иммунные комплексы с эритроцитами, а антитела, образуемые в организме на пробенецид, разрушают эти комплексы, вызывая гемолитическую анемию.

По данным литературы, около 25 препаратов вызывают иммунную гемолитическую анемию по такому же механизму, образуя иммунные комплексы с эритроцитами. Библиография: 12 названий. — реф. Т.Ф и л и п п е н к о

29(2621). ИММУННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ ПОСЛЕ ТЕРАПИИ
АЛЬФА-ИНТЕРФЕРОНОМ У БОЛЬНОГО РАКОМ

McLaughlin P., Talpaz M., Quesada J.R., Saleem A.,
Barlogie B., Gutterman J.U. Immune Thrombocytopenia
Following α -Interferon Therapy in Patients with
Cancer. - J. Amer. med. Ass., 1985, 254, 10, 1353-
1354 (англ.)

Альфа-интерферон, обладающий цитостатической активностью, подавляет развитие как злокачественных, так и нормальных клеток. Альфа-интерферон ингибирует пролиферацию и дифференциацию стволовых клеток, вследствие чего постепенно развивается гранулоцитопения, однако содержание тромбоцитов редко бывает менее $100,0 \cdot 10^9/\text{л}$.

Авторы за семилетний период (1978-1984) наблюдали более 500 больных раком, получавших терапию альфа-интерфероном. У 5 из них было отмечено быстрое и резкое уменьшение количества тромбоцитов, которое авторы расценили как иммунную тромбоцитопению, вызванную альфа-интерфероном.

Описание случая 1. Женщине 32 лет с диагнозом хронического миелогенного лейкоза назначили терапию альфа-интерфероном с начальной дозой $9 \cdot 10^6$ ЕД на 1 м^2 поверхности тела в сутки внутримышечно. Через 37 дней альфа-интерферон был отменен из-за быстро прогрессирующей тромбоцитопении, количество лейкоцитов при этом увеличивалось. При исследовании костного мозга обнаружена значительная дисплазия мегакариоцитов. Иммунологический тест выявил строго положительные иммуноглобулины к тромбоцитам. Больной назначили преднизон в дозе 100 мг в сутки, и количество тромбоцитов увеличилось в течение 1 нед до $162,0 \cdot 10^9/\text{л}$.

Терапия альфа-интерфероном была возобновлена на фоне преднизона, но опять возникла тромбоцитопения. После проведенной спленэктомии терапия альфа-интерфероном продолжалась в течение 9 мес без каких-либо осложнений.

Случай 2. Женщине 61 года по поводу узловой лимфоцитарной лимфомы внутримышечно был назначен лимфобластный интерферон по $3 \cdot 10^6$ ЕД/сут. После 4 дней терапии количество

тромбоцитов уменьшилось до $8,0 \cdot 10^9$ /л. В костном мозге наблюдалась значительная дисплазия мегакариоцитов. Иммунологический тест был сильно положительным к тромбоцитам. Терапия интерфероном была отменена, но даже спустя 2 нед наблюдалась тромбоцитопения ($17,0 \cdot 10^9$ /л). Был назначен преднизон по 100 мг в сутки. Через 4 дня количество тромбоцитов достигло $210,0 \cdot 10^9$ /л.

Случай 3. Женщине 59 лет со злокачественной меланомой были назначены внутримышечно $3 \cdot 10^6$ ЕД в сутки альфа-интерферон и альфа-дифторметилорнитин по 7 г в сутки. Через 3 нед количество тромбоцитов уменьшилось до $19,0 \cdot 10^9$ /л. В костном мозге наблюдались нормальные мегакариоциты. После применения преднизона в течение 1 нед количество тромбоцитов достигло $449,0 \cdot 10^9$ /л. В дальнейшем терапия альфа-интерфероном совместно с преднизоном проходила успешно, не вызывая тромбоцитопению. Авторы приводят еще 2 аналогичных случая иммунной тромбоцитопении после терапии альфа-интерфероном. У всех больных иммунологические тесты были положительными. Применение преднизона быстро нормализовывало состояние.

Один из больных получал альфа-дифторметилорнитин, который сам по себе может вызвать токсическую тромбоцитопению, однако наличие в костном мозге мегакариоцитов и быстрое восстановление количества тромбоцитов после применения преднизона свидетельствуют в пользу иммунной тромбоцитопении. В анамнезе ни у кого из больных не было иммунологической тромбоцитопении, но все они входили в группу риска в связи с заболеванием раком. Механизм возникновения иммунной тромбоцитопении неясен. Известно, что альфа-интерферон способствует активации макрофагов и увеличивает реактивность рецепторов на поверхности клеток-мишеней, включая Fc-рецепторы моноцитов. Тромбоциты также имеют на своей поверхности Fc-рецепторы, которые могут образовывать иммунные комплексы и вызывать фагоцитоз тромбоцитов. Иммунная тромбоцитопения, по сведениям авторов, является довольно редким осложнением и встречается менее чем у 1% больных,

получающих интерферон. Авторы рекомендуют обратить внимание на возможность аутоиммунных заболеваний у больных, получающих интерферон, и особенно у лиц с пониженным количеством тромбоцитов. Библиография: 10 названий.
реф. Т.Ф и л и п п е н к о

30(2622). ЭМБРИОПАТИЯ, ВЫЗВАННАЯ РЕТИНОВОЙ КИСЛОТОЙ

Lammer E.J., Chen D.T., Hoar R.M. et al. Retinoic Acid Embryopathy. - New Engl. J. Med., 1985, 313, 14, 837-841 (англ.)

Ретиноевая кислота, в частности изотретиноин (13-цис-ретиноевая кислота), является аналогом витамина А. В лабораторных условиях показано тератогенное действие витамина А на плод подопытных животных. Несмотря на противопоказания к применению изотретиноина у беременных женщин, известно более 30 сообщений о врожденных уродствах детей, матери которых принимали изотретиноин во время беременности, особенно в I триместре. Для изучения тератогенности ретиноевой кислоты авторы за двухлетний период (1982-1984) обследовали 154 беременные женщины, принимавшие изотретиноин за 5 дней до зачатия и в течение 70 сут после. Беременности были разделены на ретроспективные и проспективные. В группу проспективных беременностей (36 случаев) включались случаи, когда женщины сообщали о приеме изотретиноина до наступления 12-недельной беременности. В этой группе у 8 женщин беременность закончилась спонтанным абортом в I триместре, 1 ребенок с врожденными уродствами родился мертвым, у 4 отмечались выраженные врожденные уродства и 23 ребенка родились нормальными. В ретроспективной группе (23 случая) женщины не сообщали заранее о приеме изотретиноина. У 4 произошел спонтанный аборт в I триместре, 2 мертворожденных ребенка были с уродствами, у 14 живых новорожденных

наблюдались врожденные уродства и 3 родились без ярко выраженной патологии.

Таким образом, прием изотретиноина связан с большим риском (25,6%) возникновения врожденных уродств. Средний возраст женщин, у которых родились дети с врожденными уродствами, составил 21,7 года. Продолжительность приема изотретиноина составляла от 7 до 124 дней. Большинство женщин принимали препарат в первые 10 нед после зачатия. Суточная доза изотретиноина варьировала от 0,5 до 1,5 мг на 1 кг массы тела. Средняя масса новорожденных была 2735 г. Из 21 новорожденного с выраженными уродствами (12 мальчиков и 9 девочек) 3 родились мертвыми и 9 умерли. Причиной смерти явились врожденные пороки сердца и головного мозга. У всех детей с врожденными уродствами морфогенез был нарушен в четырех основных направлениях: череп и лицевая часть (у 17), сердце (у 12), вилочковая железа (у 7) и центральная нервная система (у 18). Наиболее часто черепно-лицевая патология выражалась в недоразвитии и отсутствии ушей (у 15 детей). Кроме того, наблюдались изменения лицевых костей и свода черепа (у 6 детей), в том числе недоразвитие челюстей, носовой перегородки, волчьей пасти (у 3). У 12 детей были врожденные пороки сердца и у 6 — патология морфогенеза вилочковой железы (эктопия, гипоплазия и аплазия). Наиболее частым поражением центральной нервной системы была гидроцефалия (у 9 детей); микроцефалия имела у 3 детей. Кроме того, отмечались существенные изменения в разных частях головного мозга. Зрительные нарушения (поражение сетчатки и зрительного нерва) были у 4 детей. На примере лабораторных животных была выявлена прямая зависимость между дозой изотретиноина и врожденными уродствами, причем патология была аналогична той, что наблюдалась у новорожденных детей.

Период приема беременными изотретиноина в большинстве случаев был настолько продолжительным, что невозможно соотнести время экспозиции препарата со спецификой врожденных нарушений. Период полураспада изотретиноина длится

16-20 ч, поэтому влияние на плод продолжается и после его отмены. Авторы не обнаружили зависимости между возникновением врожденных уродств, их тяжестью и принимаемой дозой препарата, так как доза колебалась незначительно (от 0,5 до 1,5 мг/кг). Механизм поражения плода неизвестен, но, по мнению авторов, основной механизм тератогенеза, вызванного изотретиноином, - это разрушительное действие на функцию цепочки нервных клеток у зародыша, расположенных параллельно спинному мозгу, в результате чего сформировались черепно-лицевые, сердечно-сосудистые и тимусные нарушения. Библиография: 39 названий. - реф. Т.Ф и л и п п е н к о

31(2623). АНТИПЕРИНУКЛЕАРНЫЕ И АНТИНУКЛЕАРНЫЕ
АНТИТЕЛА, ИНДУЦИРОВАННЫЕ МЕДИКАМЕНТАМИ

Mottier D., Youinou P., Vicariot M., Tande D., Pen-
nec Y. Anticorps anti-périnucléaires et antinucléa-
ires induits par les médicaments. - Rev. franç. Allerg.,
1985, 25, 2, 75-78 (фр.)

Медикаментозные иммуноаллергические реакции - труд-
ная проблема для диагностики. Сложно дифференцировать
спонтанную системную красную волчанку и приобретенную
лекарственную волчанку, различные гепатиты, заболевания
крови разной этиологии и другие патологические состояния.

Во многих случаях в крови больных обнаруживают анти-
ядерные или антинуклеарные антитела (АНА). Присутствие
АНА, например, при приобретенной волчанке лишь частично
подтверждает лекарственный генез, тогда как выявление ан-
типеринуклеарных антител (АПА), впервые описанных в 1964 г.,
позволяет более радикально решать проблемы диагностики.
АПА относятся к аутоантителам, имеющим кератогиалиновую
структуру, и располагаются вокруг ядер клеточного эпителия.

Исследовали наличие АНА и АПА при следующих патологи-
ческих состояниях: приобретенной волчанке и системной крас-

ной волчанке, ятрогенной гемолитической анемии и аутоиммунной гемолитической анемии, лекарственном гепатите и алкогольном гепатите.

Если обнаруживались специфичные АНА и достаточно высокое содержание АПА, то патологию считали лекарственной. Исследование антител проводили у 19 больных с приобретенной волчанкой (8 из них принимали прокаинамид, трое - хлорпромазин, двое - альфа-метилдофа и 6 - D-пеницилламин). Уровень обнаруженных у этих больных антител сравнивали с уровнем антител, выявленных у 63 больных системной красной волчанкой.

У 23 больных, которых лечили изониазидом (5 случаев), альфа-метилдофа (2 случая), тропандомицином (3 случая), эритромицином (2 случая), диклофенаком (4 случая), клометацином (1 случай), норамидопирином (1 случай), нитрофурантоном (1 случай), фениндионом (1 случай), гепарином кальция (1 случай), индапамидом (1 случай) и аминептином (1 случай), возник гепатит. Результаты иммунологического исследования антител у этих больных сопоставляли с таковыми исследования антител у 38 больных алкогольным гепатитом.

Диагноз алкогольного гепатита был поставлен на основании клинической картины и биохимического исследования. Вирусный гепатит исключался. Больные этой группы не получали никаких медикаментов. Результаты выявления антител у 7 больных гемолитической анемией, которые получали альфа-метилдофа (5 случаев) и леводопа (2 случая), сравнивали с результатами выявления антител у 8 больных, страдающих аутоиммунной гемолитической анемией. Эти больные временно не получали лечения. В контрольную группу входили здоровые добровольцы (в основном солдаты).

Приобретенная
Системная
Медикаментозная
Алкогольная
Анемия гемолитическая
Анемия гемолитическая
Контрольная

Часть

3

Приобретенная
Системная
Медикаментозная
Алкогольная
Ятрогенная
Анемия
Аутоиммунная
Анемия
Контрольная

Из та...

Т а б л и ц а 1

Частота выявления антинуклеарных антител

Заболевание	: Число : боль- : ных	: Содержание об- : наруженных ан- : тител. %
Приобретенная волчанка	19	100
Системная красная волчанка	63	96,8
Медикаментозный гепатит	23	21,7
Алкогольный гепатит	38	2,6
Анемия гемолитическая ятрогенная	7	42,9
Анемия гемолитическая аутоиммун- ная	8	62,5
Контрольная группа	95	6,3

Т а б л и ц а 2

Частота выявления антиперинуклеарных антител

Заболевание	: Число : больных	: Содержание об- : наруженных ан- : тител. %
Приобретенная волчанка	19	27,3
Системная красная волчанка	63	17,6
Медикаментозный гепатит	23	30,4
Алкогольный гепатит	38	3,6
Ятрогенная гемолитическая анемия	7	28,6
Аутоиммунная гемолитическая анемия	8	12,5
Контрольная группа	95	5,0

Из табл. 1 и 2 видно, что во всех наблюдениях процентное содержание АНА и АПА в случае лекарственной патологии выше, чем при других заболеваниях. Таким образом,

по мнению авторов, наличие антинуклеарных и антиперинуклеарных антител является дополнительным диагностическим критерием для выявления лекарственной этиологии волчанки, гемолитической анемии и гепатита. Библиография: 18 названий. — реф. Р.Ш и ф р и н а

Ответственные за выпуск
А.С. ЛОПАТИН, А.А. КУЛЫГИНА

Редактор С.В. Решетина

Корректор Т.Ю. Литвак

Подписано к печати 1.04.86.

Форм.бум. 60x84/16.

Офсетная печать. Печ.л. 1,75; уол.л. 1,63; уч.-изд.л. 1,21.

Тираж 27 200 экз. Публикаций 12.

Заказ № 303.

Издание Всесоюзного научно-исследовательского института
медицинской и медико-технической информации
Министерства здравоохранения СССР

Адрес: 109240. Москва, Ж-240, Москворецкая набережная, 2а.

Отпечатано в ПК ВНИИМИ. 119285. Москва, 2-й Мосфильмов-
ский пер., 5.

С о д е р ж а н и е

соответствует рубрике Рубрикатора ГАСНТИ 76.31.29

32(2624).	Компьютерный банк данных о взаимодействии лекарств: пример решения информационного пробела в отоларингологии.....	I
33(2625).	Перикардит, вызванный миноксидилом, и тампонада сердца с летальным исходом...	4
34(2626).	Побочные эффекты сульфата морфина.....	7
35(2627).	Поражение печени у беременной женщины, связанное с пролонгированным введением больших доз тербуталина при преждевременных родах.....	10
36(2628).	Редкие побочные реакции на <u>нестероидные противовоспалительные средства</u>	11
37(2629).	Ототоксичность и нефротоксичность <u>гентамицина и тобрамицина</u>	16
38(2630).	Применение токолитических препаратов для лечения маточного гипертонуса и нарушений <u>жизнедеятельности плода</u> , вызванных <u>окситоцином</u>	18
39(2631).	Злокачественный синдром, вызванный <u>нейролептиками</u> . Успешное лечение панкурони-ем.....	20

Министерство здравоохранения СССР
ВСЕСОЮЗНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
МЕДИЦИНСКОЙ И МЕДИКО-ТЕХНИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Экспресс-информация

Выпуск 5

Москва 1986

Издается с 1968 г.

Выходит ежемесячно

32(2624). КОМПЬЮТЕРНЫЙ БАНК ДАННЫХ О ВЗАИМОДЕЙСТВИИ
ЛЕКАРСТВ: ПРИМЕР РЕШЕНИЯ ИНФОРМАЦИОННОГО ПРОБЛЕМА
В ОТОЛАРИНГОЛОГИИ

Lucente F.E. Computerized Database of Drug Interac-
tions: a Paradigm for Resolving a Communication Gap
in Otolaryngology. - Laryngoscope, 1985, 95, II,
1367-1373 (англ.)

Согласно данным Федеральной администрации по пище-
вым продуктам и лекарствам, количество разрешенных к при-
менению новых лекарств в продаже увеличилось с 1978 по
1983 г. почти на 50%. Так, в 1978 г. их было 80, в 1979 г. -
90, в 1980 г. - 108, в 1981 г. - 96, в 1982 г. - 123,
в 1983 г. - 115.

Однако информация о взаимодействиях лекарств в лите-
ратуре по отоларингологии недостаточна. Выявление случаев

взаимодействия лекарственных средств в клинической практике затруднено. Случаи возникновения потенциального взаимодействия лекарств у 662 амбулаторных больных составили 24%, но, по мнению исследователей, фактические проявления взаимодействия наблюдались значительно реже. По данным некоторых исследователей, реакции взаимодействия лекарств были ответственны приблизительно за 7% всех побочных эффектов. Кроме того, установлено, что возможность взаимодействия лекарств увеличивается с 5,6% у больных, получающих 2 лекарства, до 100% у больных, получающих 8 и более лекарственных препаратов.

Применение компьютеров для выявления и профилактики взаимодействия лекарств привлекает большое внимание. По мнению большинства исследователей, использование компьютеров улучшает наблюдение за больным, а также снижает стоимость пребывания больного в стационаре.

Авторы данной работы отмечают важность информации о побочных реакциях и взаимодействиях лекарств.

На основании изучения 5737 работ из 80 стран, опубликованных с 1972 по 1979 г., разработаны рекомендации для будущих работ по этой проблеме. Так, указывается, что в работе должны содержаться сведения о точном режиме приема лекарства, числе леченых больных, числе больных, у которых наблюдались побочные реакции; частоте реакций и их природе (если известно).

Настоящая работа представляет собой попытку применить современную компьютерную технологию для решения проблемы предупреждения взаимодействия лекарств в клинической практике. Работа включала несколько стадий: 1) определение отношения врача к использованию банка данных; 2) создание банка данных, применимых в отоларингологии; 3) тестирование банка данных в медицинской практике.

Большинство опрошенных врачей (оториноларингологов и терапевтов) отмечали, что использование банка данных облегчает работу. Для создания банка данных указаны источники информации (2-я стадия). На 3-й стадии работы

предусматривалось ежедневное использование банка данных следующим образом:

1. При регистрации пациента в медицинском учреждении отмечаются все лекарства, которые он получает в настоящее время; список посылается врачу. Сообщаются также соответствующие демографические данные. В список обязательно включаются лекарства, находящиеся в свободной продаже (в том числе ацетилсалициловую кислоту и слабительные) и оральные контрацептивы.

2. Данные, полученные у больного, сверяются со списком лекарств в банке данных.

3. Если больной принимает любое лекарство, отмеченное в банке данных, медицинский регистратор впечатывает информацию, полученную от больного, в банк данных и вносит в карту пациента еще до осмотра врачом. Эта процедура занимает менее 30 с.

Приводится пример: больной 58 лет страдает гипертонией, диабетом, поступает с болями в ухе и грануляционной тканью в наружном слуховом проходе. Пациент получает инсулин, гидрохлортиазид и кодеин. Поставлен диагноз: злокачественный наружный отит. Больному назначили тобрамицин и тикарциллин. Однако изучение банка данных показало следующее.

Лекарство: тобрамицин.

Взаимодействие: суммированная токсичность с другими ототоксичными и нефротоксичными лекарствами (включая другие аминогликозиды). Суммированная нефротоксичность с амфотерицином В. Усиление нервно-мышечной блокады с ингаляционными анестетиками для общей анестезии с возможным развитием угнетения дыхания и остановкой дыхания (чаще всего реакция развивается с неомицином). При приготовлении растворов для внутривенного введения и смешивании аминогликозидов (особенно гентамицина или тобрамицина) с карбенициллином или тикарциллином происходит инактивация аминогликозидов. Возможна суммированная нефротоксичность с цефалоспоридами.

Ссылка: Drug interactions index, 1982.

На основании полученной информации проводилось лечение цефалоспорином третьей генерации с низкой частотой нефротоксичности.

Анализ данных литературы и данных, полученных в процессе собственных исследований с применением банка данных, позволил авторам прийти к заключению, что предлагаемая компьютерная технология значительно повышает качество лечения больного. Библиография: 91 название. - реф. И.С т а н
к о в с к а я

33(2625). ПЕРИКАРДИТ, ВЫЗВАННЫЙ МИНОКСИДИЛОМ,
И ТАМПОНАДА СЕРДЦА С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ

Krehlik J.M., Hindson D.A., Crowley J.J., Knight L.L.
Minoxidil-Associated Pericarditis and Fatal Cardiac
Tamponade. - West. J. Med., 1985, 143, 4, 527-529
(англ.)

Известно, что миноксидил может вызвать перикардит. Авторы описывают первый случай геморрагического перикардита с тампонадой сердца у больного, получавшего миноксидил и гепарин.

Больной 70 лет, страдающий в течение 17 лет гипертензией, неоднократно госпитализировался по поводу застойной сердечной недостаточности. Несколько лет назад у больного была выявлена почечная недостаточность. Больной получал лечение: фуросемид 40 мг в день, метолазон 10 мг в день, метопролол 25 мг в день, клонидин 0,4 мг 2 раза в день, нифедипин 40 мг 4 раза в день, изосорбита динитрат 20 мг 4 раза в день, хлорид калия 40 ммоль/л 2 раза в день, нитроглицерин сублингвально при приступах стенокардии. К этой терапии был добавлен миноксидил по 10 мг 2 раза в день.

Кроме того, у больного были сахарный диабет II типа, гиперхолестеринемия и тяжелый диффузный атеросклероз коронарных сосудов. Несколько лет назад у больного была ре-

зекция абдоминальной аневризмы, а также несколько случаев расстройств мозгового кровообращения. На эхокардиограмме выявлены утолщение стенки левого желудочка и небольшой выпот в заднем отделе перикарда. Через несколько месяцев у больного появились боли в левой половине грудной клетки, которые сохранялись в течение нескольких часов. Боли иррадиировали в левую руку. Больной был госпитализирован. При поступлении АД 165/88 мм рт.ст., пульс 108 ударов в 1 мин, аритмичный, число дыханий 32 в 1 мин. В основании легких выслушивались нежные хрипы. При выслушивании сердца — систолический шум. Венозное давление 7 см вод. ст. На ЭКГ зарегистрировано начало трепетания предсердий с числом желудочковых сокращений 110-120 в 1 мин. Снижение сегмента ST в переднебоковых отведениях. На рентгенограммах грудной клетки выявлены кардиомегалия и ателектазы в основании левого легкого. В связи с подозрением на тромбоэмболию легких начато медленное внутривенное введение гепарина под контролем показателей коагулограммы. Была начата терапия варфарином. Протромбиновое время на 6-й день госпитализации составляло величину 1,6 от контрольного уровня. Боли уменьшались постепенно в течение 3 дней. Синусовый ритм восстановился спонтанно. На 6-й день госпитализации у больного резко снизилось АД, которое удалось поднять введением изотонического раствора хлорида натрия. Повторное падение АД отмечено на следующий день. Венозное давление 8 см вод.ст. Смерть больного наступила вследствие фибрилляции желудочков и остановки дыхания.

При патологоанатомическом исследовании в полости перикарда обнаружено 100 мл свернувшейся и жидкой крови. Листки перикарда покрыты липким фиброзным экссудатом. Микроскопирование выявило умеренную лимфоцитарную инфильтрацию, перемежающуюся с геморрагической фиброзной.

Сердце массой 700 г, левый желудочек гипертрофирован. Тяжелый коронарный атеросклероз с 80% окклюзией просвета передней нисходящей артерии. При микроскопическом исследовании миокарда обнаружены мельчайшие очажки ишемии.

В последние 10 лет установлено, что миноксидил может вызывать перикардит. При этом описаны случаи бессимптомного выпотного перикардита, перикардита с характерными клиническими признаками и случаи тампонады сердца, угрожающей жизни.

Считают, что больные с почечной недостаточностью особенно подвержены риску развития "миноксидилового перикардита". Так, было показано, что из больных, находящихся на регулярном диализе, перикардиальный выпот был выявлен у 81%, а в группе больных, не получавших миноксидила, — у 23%. Имеется работа, автор которой описал 9 случаев перикардита связанного с применением миноксидила. У всех больных было нарушение функции почек. Из 18 больных, получавших миноксидил по поводу рефрактерной гипертензии, выпот в полости перикарда был обнаружен у 7 (39%). У 5 из этих больных было отмечено ухудшение функции почек.

Для установления связи перикардита с приемом миноксидила проведено ретроспективное обследование большой группы больных. Препарат назначали больным с тяжелой гипертензией; 447 больных подвергали диализу, 1392 больных диализа не получали. В группе больных, подвергавшихся диализу, у 46 выявлено поражение перикарда, у 14 — с тампонадой. В группе больных, не подвергавшихся диализу, у 45 обнаружено поражение перикарда, у 7 — тампонада. По мнению авторов, связи между терапией миноксидилом и возникновением перикардитов нет. Высказано предположение, что прибавка в массе тела 4,5 кг и больше в течение терапии миноксидилом у больных с отсутствием факторов риска является признаком развивающегося поражения перикарда.

Частыми причинами гемоперикарда являются опухоли, разрывы миокарда и крупных сосудов в перикардиальную полость, травма, хирургические процедуры и терапия антикоагулянтами. В представленном авторами наблюдении факторами риска развития гемоперикарда были терапия антикоагулянтами и перикардит. При ретроспективном обследовании 56 больных с тампонадой сердца у 11 проводилась терапия антикоагулянтами. У 5

больных г
гулянтами
ных с уре
шим доба
Осо

в приве
приятий
Авт

тампонад
а также

Врачам

чески н

минокси
терапии

ническо
целью п

15 наз

3

8

м

3

возни
при и

(им)

побоч

поду

тоту

ш б

ния
ших
груп
сул

больных гемоперикард развился в процессе терапии антикоагулянтами по поводу острого инфаркта миокарда и у 6 больных с уремией, длительно получавших диализ с интермиттирующим добавлением антикоагулянтов.

Обсуждается возможность возникновения гемоперикарда в приведенном наблюдении вследствие реанимационных мероприятий у больного, получавшего антикоагулянты.

Авторы подчеркивают трудность прижизненной диагностики тампонады сердца при атипичных показателях гемодинамики, а также вред применения антикоагулянтов при перикардите. Врачам следует помнить о возможности существования клинически нераспознанного перикардита у больных, получающих миноксидил. При необходимости проведения у таких больных терапии антикоагулянтами авторы рекомендуют тщательное клиническое наблюдение или пересмотр гипотензивной терапии с целью подбора иного гипотензивного препарата. Библиография: 15 названий. - реф. И.С т а н к о в с к а я

34(2626). ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ СУЛЬФАТА МОРФИНА

Semenkovich C.F., Jaffe A.S. Adverse Effects Due to Morphine Sulfate. - Amer. J. Med., 1985, 79, 3, 325-330 (англ.)

Несмотря на применяемые предосторожности в отношении возникновения известных нежелательных эффектов морфина при использовании его для аналгезии при инфаркте миокарда (ИМ) оказалось, что клинически обоснованной информации о побочных эффектах этого средства мало. На основании данных, полученных в клиническом центре, авторы изучали типы, частоту и тяжесть токсичности сульфата морфина у большой группы больных, госпитализированных в кардиологические отделения с подозрением на ИМ. Обследовано 244 больных, поступивших с подозрением на ИМ. Было выделено четыре группы. В I-ю группу вошли больные с документированным ИМ, получавшие сульфат морфина в течение первых 72 ч госпитализации,

во 2-ю группу - больные с документированным ИМ, не получавшие сульфата морфина в этот срок; 3-ю группу составили больные, у которых ИМ был исключен, но они с целью аналгезии получали сульфат морфина в первые 72 ч госпитализации; у больных 4-й группы ИМ был исключен и сульфат морфина не использовался; 3 больных были исключены из исследования в связи с тем, что для аналгезии у них применялся меперидин.

Как показал анализ материалов, касающихся 184 больных, леченных сульфатом морфина, у 61 (33%) больного были изменения проводимости. Из 57 больных, не получавших сульфата морфина, такие нарушения оказались у 22 (38%). Ни один из этих случаев не отвечал критериям замедления проводимости, вызванной сульфатом морфина. Из 184 больных, получавших сульфат морфина, у 156 в последующем был подтвержден ИМ. У 4 больных отмечено снижение АД, по времени связанное с введением сульфата морфина. Это побочное действие сульфата морфина зарегистрировано у 2,2% больных, получавших этот препарат, и у 2,6% из группы больных с ИМ. У 3 больных наблюдался эффект первой дозы.

Данные о влиянии сульфата морфина на гемодинамику противоречивы. Одни исследователи считают, что у больных, находящихся в горизонтальном положении, сульфат морфина в терапевтических дозах или синтетические опиаты не оказывают заметного действия на кровяное давление, частоту сердечных сокращений или ритм сердца. По мнению других авторов, сульфат морфина может вызывать значительные изменения функции сердечно-сосудистой системы, включая гипотензию, особенно у больных, находящихся в вертикальном положении, уменьшать сердечный выброс угнетать атриовентрикулярную проводимость, иногда блокаду. Данные клинических исследований также противоречивы. Так, при исследовании гемодинамических эффектов сульфата морфина у 15 больных после введения 3 - 10 мг препарата в течение 10 мин внутривенно у 2 больных были отмечены гипотензия и уменьшение частоты пульса. У 7 больных была преходящая гипотензия.

В другой работе при исследовании реакций на сульфат

морфина у больных с подозрением на ИМ также были выявлены различные гемодинамические эффекты: у 4 больных повышалось систолическое АД по крайней мере на 10 мм рт.ст. через 10 мин после инъекции, у 13 больных систолическое АД снижалось на 10 мм рт.ст.; у 12 больных изменений АД не зарегистрировано. Изменения АД сохранялись в течение 30 мин. Несмотря на ваготонический эффект сульфата морфина, уменьшение частоты пульса обнаружено у 2 из 29 больных на 10 ударов и более.

В то же время имеются публикации, авторы которых отмечают существенные гемодинамические эффекты сульфата морфина у больных с ИМ. В двойном "слепом" исследовании у 10 больных сульфат морфина вызывал незначительную тенденцию к развитию ортостатической гипотензии, однако выраженной гипотензии, постуральных изменений, брадикардии или тахикардии не наблюдалось.

Важным фактором, влияющим на эффекты морфина, является наличие или отсутствие болей в груди. Больные без болей в груди намного лучше переносили морфин. Это, вероятно, связано с его свойством угнетать симпатическую эфферентную активность, повышенную у больных с болями в груди.

Данные настоящей работы показали, что в группе больных с потенциально высоким симпатическим тонусом из-за болей в груди неблагоприятные реакции на морфин были редкими и наблюдались в 2,2% случаев. Эти эффекты включали гипотензию и изменения частоты пульса, связанные, вероятно, с вагусным влиянием морфина.

Анализ данных исследований не позволил авторам исключить возможность развития гемодинамических изменений из-за самого ИМ.

Интересно, что больные с ИМ задней стенки получали сульфата морфина больше, чем больные с ИМ передней или нижней стенок. Однако из-за небольшого количества больных с ИМ задней стенки сделать какие-либо определенные выводы затруднительно.

Проведенное авторами исследование подтвердило сущест-

вующую точку зрения относительно возможности проявления побочных реакций на сульфат морфина у больных с ИМ. Библиография: 13 названий. - реф. И.С т а н к о в с к а я

35(2627). ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ У БЕРЕМЕННОЙ ЖЕНЩИНЫ,
СВЯЗАННОЕ С ПРОЛОНГИРОВАННЫМ ВВЕДЕНИЕМ БОЛЬШИХ
ДОЗ ТЕРБУТАЛИНА ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ

Suzuki M., Inagaki K., Kihira M., Matsuzawa K., Ishikawa K., Ishizuka T. Maternal Liver Impairment Associated with Prolonged High-Dose Administration of Terbutaline for Premature Labor. - Obstet. and Gynec., 1985, 66, 3, 148-153 (англ.)

Селективные β_2 -симпатомиметические средства (фенотерол, ритодрин, тербуталин) часто применяются в качестве токолитических средств с целью прерывания преждевременно начавшихся родов. Для достижения желаемого результата нередко требуется применение этих препаратов в больших дозах, что сопряжено с риском утраты селективности их действия и развитием побочных эффектов. К последним относятся тахикардия, трепетание предсердий, тремор, гипергликемия, гиперлипидемия, гипокалиемия. Наиболее тяжелыми осложнениями, возникающими у беременных женщин, являются отек легких, ишемия миокарда, нарушения сердечного ритма, спазм мозговых сосудов, гипотензия и гипергликемия. Имеются сообщения о развитии транзиторного гепатита с тяжелой гемолитической анемией, лейкомоидных реакций, ацидоза и гипокалиемии при лечении ритодрина гидрохлоридом.

Авторы данной работы приводят описание тяжелого поражения печени на фоне лечения тербуталином (бриканилом).

Женщина 32 лет поступила в стационар на 22-й неделе беременности в связи с появлением безболезненных кровянистых выделений из влагалища. При обследовании не выявлено каких-либо отклонений от нормы.

На 24-й неделе беременности у больной появились не-

375-6

регулярные сокращения матки, по поводу которых назначили тербуталин внутрь в дозе 8 мг. В результате сократительная функция матки временно нормализовалась. Однако на 30-й неделе беременности вновь появились умеренные выделения и начались преждевременные роды. Тербуталин на этот раз стали вводить внутривенно, начиная с 2,5 мкг/мин, постепенно увеличивая на 0,1 мкг/мин до 25 мкг/мин. до прекращения сокращения матки. Через неделю от начала инфузии тербуталина у больной возникли тошнота, анорексия и эпигастралгии. Значительно повысилось содержание глутаминщавелевоуксусной трансаминазы (ГЩУТ) и глутаминпировиноградной трансаминазы (ГПВТ). Тербуталин был отменен из-за прогрессирующего повышения уровня ферментов печени. (Содержание ГЩУТ и ГПВТ до введения тербуталина составляло 21 и 20 МЕ/л, а после - 725 и 1010 МЕ/л соответственно).

Регресс симптомов осложнения после отмены препарата и отсутствие других причин развития нарушения функции печени свидетельствуют о его лекарственном происхождении. В литературе описано 5 случаев функциональных поражений печени на фоне длительной терапии другим β_2 -симпатомиметическим средством - ритодрином. Механизм нарушений печени, связанных с приемом препаратов этой группы, объясняют чрезмерной нагрузкой на функцию печени, что подтверждается усилением глюконеогенеза и увеличением скорости глюконеолиза и липолиза под воздействием этих препаратов.

На основании этих данных оправдана рекомендация авторов считать заболевания печени относительным противопоказанием к назначению β -симпатомиметических средств в качестве токолитиков. Библиография: 5 названий.
реф. А.А с т а х о в а

36(2628). РЕДКИЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ НА НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

O'Brien W.M., Bagby G.F. Rare Adverse Reactions to Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. - J. Rheumatol., 1985, 12, 4, 785-790 (англ.)

Различные генитоурологические побочные реакции

Нестероидные противовоспалительные средства (НПС) при их использовании в больших дозах могут вызывать циститы химической природы. Одной из мер профилактики такого осложнения является потребление в этот момент большого количества жидкости. Описаны случаи полиурии и ноктурии у больных, леченных ибупрофеном. У больных, получавших напроксен, зарегистрированы нарушения эякуляторной функции.

Побочные реакции со стороны центральной нервной системы

Асептические менингиты. В литературе имеется 14 сообщений об асептическом менингите, вызванном НПС. В 10 из этих случаев осложнение возникло при приеме ибупрофена, в 3 случаях — сулиндака и в 1 случае — толметина. Отмечено, что 8 больных (из 14), у которых развился асептический менингит, страдали системной красной волчанкой, у 3 других больных имелись другие заболевания соединительной ткани. Эти данные позволяют предполагать наличие врожденной повышенной чувствительности к НПС у больных с наличием противоядерных антител.

В исследованиях на определенных линиях мышей показано, что ибупрофен вызывает асептические менингиты. Именно у мышей этой линии наблюдается спонтанное развитие системной красной волчанки.

Поражение ЦНС у людей под влиянием НПС может проявляться головной болью, лихорадкой и ознобом, спутанностью сознания, генерализованной артралгией, конъюнктивитами и лимфаденопатией. В спинномозговой жидкости обычно определяется повышение содержания лейкоцитов и белка. При этом никаких признаков инфекции не отмечается.

В ряде случаев асептический менингит возникал у лиц без аутоиммунных заболеваний. Во всех наблюдаемых случаях симптомы осложнения регрессировали после отмены препаратов.

Офтальмологические побочные реакции относятся к редким осложнениям, и они в основном обратимы. Чаще других нестероидных противовоспалительных средств причиной развития таких реакций являются индометацин и ибупрофен. По-видимому, это можно объяснить более широким их применением. Индометацин вызывает отложения в роговице и снижает чувствительность сетчатки.

В процессе терапии ибупрофеном зарегистрированы случаи развития неврита зрительного нерва и амблиопии токсического генеза. Офтальмологические нарушения могут проявляться нарушениями полей зрения, иногда в сочетании с нарушениями цветового зрения, транзиторной диплопией, зрительными галлюцинациями.

Реакции со стороны нервной системы иногда характеризуются поражением слуха. Так, давно известно, что ацетилсалициловая кислота и другие салицилаты при длительном применении вызывают нарушения слуха и даже стойкую глухоту. Отмечены редкие случаи временного снижения слуха в период терапии индометацином, фенилбутазоном и ибупрофеном.

Многие индолы, включая и серотонин, влияют на активность ЦНС. Поэтому не удивительно, что индометацин, имеющий химическое сходство с серотонином, может индуцировать тяжелые приступы головных болей. Это является отличительной особенностью индометацина; другие НПС иногда обуславливают сонливость и головокружение.

Терапия НПС может осложняться идиосинкратическими реакциями со стороны ЦНС. Особенно это наблюдается при длительном лечении НПС. Описаны случаи периферической нейропатии на фоне лечения индометацином, сулиндаком и диметилсульфоксидом.

Авторы обращают внимание клиницистов на то, что НПС влияют на психический статус больных и ЭЭГ показатели. Изменения психического статуса могут проявляться тяжелой депрессией, острыми психозами, снижением познавательной способности. Больше всего имеется сообщений о нарушениях со стороны психики, связанных с приемом индометацина и ацетилсалициловой кислоты.

Возможные тератогенные эффекты

За последние 25 лет опубликовано очень много работ, в которых высказывалось предположение о связи приема салицилатов в период беременности с развитием врожденных дефектов плода. Применение ацетилсалициловой кислоты во время беременности сопряжено с риском развития кровотечения как у матери, так и у плода. И хотя данные о тератогенных эффектах НПС нуждаются, по мнению авторов, в дополнительном подтверждении, их не рекомендуют назначать беременным женщинам.

Передозировки

Новые НПС редко бывают причиной серьезных осложнений, связанных с передозировкой. Чаще всего при передозировке возникают симптомы поражения желудочно-кишечного тракта и ЦНС (тошнота, рвота, судороги, кома). В отдельных случаях наблюдали гематологические изменения: увеличение протромбинового времени (напроксен), значительное увеличение числа нейтрофилов (пироксикам), панцитопению.

Исключением из НПС являются салицилаты, интоксикация которыми остается проблемой настоящего времени, поскольку их выведение из организма осуществляется почками за счет активных канальцевых механизмов — процесса, имеющего ограниченные возможности. При нарушении функции почек ацетилсалициловая кислота быстро аккумулируется в кровяном русле с последующим развитием ацидоза, комы, психоза; возможен и летальный исход. Такие реакции были зарегистрированы у детей и взрослых на фоне обычной терапии, а не отравления как такового.

Взаимодействие лекарств

Практическую значимость чаще всего имеет взаимодействие НПС с диуретиками и гипотензивными средствами. Например, у больных, получающих одновременно с ацетилсалициловой кислотой ацетазоламид, развивался тяжелый ацидоз. У больных,

получающих бета-блокаторы, такие, как пропранолол, одновременное применение индометацина (возможно и любого другого ингибитора простагландина) приводило к повышению АД. У больных, находящихся на терапии тиазидными диуретическими средствами, особенно фуросемидом, индометацин снижает диуретический эффект тиазидов, усугубляя тем самым сердечно-сосудистую недостаточность. У некоторых больных в результате совместного применения индометацина и триамтерена (слабый калийсберегающий диуретик) развивалась обратимая острая почечная недостаточность.

Все НПС за счет их влияния на простагландины могут вызвать резкое снижение почечного кровотока и повышение уровня калия. Эти данные свидетельствуют о необходимости чрезвычайной осторожности при одновременном применении НПС с бета-блокаторами и диуретическими средствами.

Поскольку многие НПС хорошо связываются с альбуминами, можно ожидать, что НПС (например, ацетилсалициловая кислота и фенилбутазон) могут конкурировать за связь с белками, антикоагулянтами и антидиабетическими средствами (которые также хорошо связываются с белками). Несмотря на то что в отношении других НПС взаимоотношения препаратов достоверно не определены, авторы рекомендуют соблюдать осторожность при одновременном назначении препаратов, которые прочно связываются с белками.

Имеется несколько сообщений о развитии симптомов передозировки метотрексата (гепатотоксичность и изъязвление кожных и слизистых покровов) при его одновременном применении с ацетилсалициловой кислотой и фенилбутазоном. Механизм их взаимодействия с метотрексатом, по-видимому, тоже обусловлен конкуренцией за связь с белками, в результате которой метотрексат вытесняется из белковых связей и его концентрация в крови увеличивается.

Фармакокинетические и клинические данные о взаимодействии НПС друг с другом противоречивы. Отличия в степени прочности связи с белками определяют и различия в конечном клиническом результате. Ацетилсалициловая кислота

вытесняет из связей с белками другие НПС, такие, как фенпрофен, напроксен, карпрофен.

Показано, что эффекты лития усиливаются НПС, особенно индометацином.

Пробенецид снижает экскрецию индометацина и напроксена. Это свойство пробенецида используется у больных ревматоидным артритом для уменьшения утренней скованности. Библиография: 105 названий. - реф. А.А. С т а х о в а

37(2629). ОТОТОКСИЧНОСТЬ И НЕФРОТОКСИЧНОСТЬ ГЕНТАМИЦИНА И ТОБРАМИЦИНА

Andreu J., Bodet B., Garand G., Dabo B., Leroy G.
Ototoxicité et néphrotoxicité de la gentamycine et
de la tobramycine. - Cah. Anesth., 1985, 33, 6,
515-521 (фр.)

Ототоксическое действие антибиотиков-аминогликозидов первого поколения, таких, как канамицин, стрептомицин, неомицин, виомицин, не подлежит сомнению. Ототоксичность аминогликозидов второго поколения (тобрамицин и гентамицин) меньше. Ототоксический эффект этих антибиотиков проявляется при высокой концентрации аминогликозидов в жидких средах внутреннего уха и при их замедленном введении. Как правило, вначале возникают вестибулярные, а затем слуховые нарушения, причем первичному изменению подвергаются наружные базальные клетки, несколько позже - апикальные и внутренние реснитчатые клетки. В эксперименте установлено, что токсичность гентамицина выше токсичности тобрамицина.

Частота ототоксичности гентамицина составляет 1-2%, тобрамицина - от 0,6 до 1%.

При лечении аминогликозидами следует учитывать:

- путь введения препарата. При внутривенном введении создается наиболее высокая концентрация препарата в сыворотке крови. При подкожном введении концентрация его ниже,

но инъекции более болезненны. Внутримышечный путь введения более предпочтителен;

– дозу препарата. Опасность ототоксического действия возрастает, если ежедневная доза гентамицина или тобрамицина выше 3,4 мг/кг;

– состояние выделительных органов. В случае недостаточности функции почек высока вероятность развития ототоксических осложнений при лечении аминогликозидами. Эта вероятность усиливается в случае присоединения диуретиков, а также при сочетании аминогликозидов с цефалоспоридами;

– заболевания органа слуха в прошлом, пожилой возраст больных. С целью выявления ототоксических осложнений при применении гентамицина и тобрамицина авторы обследовали 56 больных (43 мужчин и 13 женщин), поступивших в течение 2 лет в хирургическое отделение. Средний возраст больных составлял 43,5 года. Аминогликозиды вводили под кожу в дозе 1 мг на 1 кг массы тела в день. У больных с недостаточностью функции почек дозы подбирались в зависимости от креатинемии и клиренса креатинина. Лечение аминогликозидами сочетали с лечением цефалотином (2–3 г в день внутривенно).

Исследования включали систематическое проведение отоскопии, выявление вестибулярных нарушений (нистагм, тремор в позе Ромберга), аудиометрию, исследование костной и воздушной проводимости, темпанометрию, исследование функции почек. У 66% госпитализированных имелись предшествующие нарушения слуха, а у части больных черепно-мозговые травмы; 35 больных получали лечение гентамицином, 19 – тобрамицином, 2 – тобрамицином и гентамицином. Кохлеовестибулярные нарушения наблюдались у 10 больных.

В качестве примера приводится следующее наблюдение. Больного 35 лет по поводу рваной раны правой руки, гиперхолестеринемии и гиперурикемии начали лечить цефалотином (по 1 г внутривенно 3 раза в день), тобрамицином (по 75 мг 2 раза в день в течение 10 дней). Функции почек были нормальными. Нарушений слуха перед началом лечения не было. Через 10 дней возникло снижение слуха на оба уха. Был вы-

явлен двусторонний эндокохлеит. После отмены лечения слух нормализовался. Нефротоксичные осложнения без слуховых и вестибулярных нарушений возникли у 3 больных.

Во втором наблюдении больной 57 лет был госпитализирован по поводу артрита IY степени. Лечение включало 3 г в день (три инъекции) цефалотина, гентамицин – по 80 мг 3 раза в день в течение 2 нед, цефалотин – 2 г в день (2 инъекции в день) и гентамицин (80 мг I раз в день); у больного возникла почечная недостаточность. Вестибулокохлеарных нарушений не наблюдалось.

Авторы считают необходимым перед началом лечения антибиотиками-аминогликозидами проводить: 1) тщательный опрос больного с целью выявления заболеваний органа слуха и почек; 2) отоскопию, аудиометрию; 3) определение уровня креатинина в крови (клиренс креатинина).

При лечении антибиотиками-аминогликозидами у больных с отсутствием факторов риска необходимо проводить аудиометрический контроль в конце лечения; у больных, имеющих факторы риска, нужно регулярно исследовать функции почек во время лечения и через 3 нед после его окончания; у больных с недостаточностью функции почек необходимо снижать дозу антибиотика, а по возможности применять другие антибиотики. Библиография: 14 названий. – реф. Р.Ш и ф р и н а

38(2630). ПРИМЕНЕНИЕ ТОКОЛИТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МАТОЧНОГО ГИПЕРТОНУСА И НАРУШЕНИЙ
ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПЛОДА, ВЫЗВАННЫХ ОКСИТОЦИНОМ

Lipshitz J., Klose C.W. Use of Tocolytic Drugs to
Reverse Oxytocin-Induced Uterine Hypertonus and Fe-
tal Distress. – Obstet. and Gynec., 1985, 66, 3,
168-188 (англ.)

Одной из главных опасностей применения окситоцина во время родов является случайная его передозировка. В резуль-

тате возможны поражение плода и разрыв матки, причем тяжесть этих нарушений зависит от степени передозировки, гиперстимуляции матки и состояния плода. Терапия при передозировке окситоцина заключается в отмене препарата и применении кислорода. Период полураспада окситоцина довольно короткий, поэтому обычно описанных выше мер бывает достаточно. Однако в некоторых тяжелых случаях приходится срочно делать кесарево сечение.

Показано, что бета-адренергические агонисты (токолитики) могут подавлять гиперстимуляцию, вызванную окситоцином и простагландином. Авторы приводят описание случая, когда назначение токолитиков способствовало значительному улучшению тяжелого состояния матери и плода, возникшего в результате передозировки окситоцина.

Женщина 22 лет, первородящая, поступила в клинику со спонтанным разрывом околоплодной оболочки. У нее были нерегулярные схватки, отошли околоплодные воды. Сердцебиение у плода было в пределах нормы. Через 3 ч после поступления женщины в клинику схватки у нее были с 8-минутными интервалами. Роженице начали внутривенно вводить окситоцин. Через 5 мин у плода началась брадикардия, а у роженицы возник гипертонус матки.

Введение окситоцина было немедленно прекращено, и женщине дали кислород. Было установлено, что по техническим причинам произошла передозировка окситоцина. Спустя 7 мин сердцебиение у плода было все еще 60 ударов в минуту. Женщине болюсным введением, внутривенно, в течение 15 с дали 6 мг ритодрина. Была достигнута быстрая остановка родовой деятельности, и сердцебиение плода вернулось к норме. Через 2 ч роженица начала осторожно снова вводить окситоцин. Сердечная деятельность плода оставалась в норме в течение всего периода родов, и через 4 ч родилась девочка массой 2650 г. Обследование ребенка не выявило никаких отклонений от нормы. После болюсного введения ритодрина частота пульса у матери увеличилась на 55 в минуту, у нее появились нервозность, тошнота, покраснение лица, сильное сердцебиение.

В описанном случае брадикардия плода привела к снижению сердечного выброса крови из-за невозможности сердца плода увеличить ударный объем крови. Проводить длительное консервативное лечение матери было опасно, так как было неизвестно, насколько долго продолжится гипертонус матки, и не исключалась возможность поражения головного мозга у плода или его смерть. Кесарево сечение могло быть сделано не ранее чем через 10-15 мин и при неблагоприятном состоянии матери и ребенка. Таким образом, при сложившейся ситуации единственным правильным решением было быстрое снижение гипертонуса матки.

Авторы впервые применили токолитический препарат (ритодрин) для лечения осложнений, вызванных окситоцином. По их мнению, болюсную форму введения токолитических средств предпочтительно использовать при критических состояниях. Опасность такого лечения заключается в большой нагрузке на сердечно-сосудистую систему матери, поэтому назначение токолитиков противопоказано при сердечных заболеваниях матери. Кроме того, гипертонические сокращения матки под влиянием окситоцина могут привести к разрыву плаценты и даже матки. В этих случаях введение токолитиков также противопоказано. Библиография: 7 названий. - реф. Т.Ф и л и п п е н к о

39(2631). ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ СИНДРОМ, ВЫЗВАННЫЙ НЕЙРО-
ЛЕПТИКАМИ. УСПЕШНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАНКУРОНИЕМ

Sangal R., Dimitrijevic R. Neuroleptic Malignant Syndrome. Successful Treatment with Pancuronium. - J. Amer. med. Ass., 1985, 254, 19, 2795-2796. (англ.)

Нейролептики, в частности галоперидол, флюфеназин, хлорпромазин, иногда вызывают малопонятные по механизму, но тяжелые по клиническим проявлениям побочные реакции, имеющие общее название - злокачественный синдром, обуслов-

ленный приемом нейролептиков (ЗСН). Этот синдром не зависит от дозы или взаимодействия лекарств. Наиболее часто он возникает у молодых людей с поражением головного мозга и у больных, получающих депонированные формы препаратов. Наступлению ЗСН могут предшествовать нарушения терморегуляции, физическое переутомление или дегидратация. Синдром характеризуется повышением температуры тела, ригидностью мышц, дисфагией, дискинезией, акинезией, делирием, слюнотечением, одышкой, тахикардией, лабильной гипертензией, сердечной аритмией, функциональными нарушениями со стороны печени и легких. Смертельные исходы бывают в 20-38% случаев, в основном в результате нарушения деятельности сердца, инфаркта миокарда, тромбоэмболии, пневмонии, легочной недостаточности, рабдомиолиза с миоглобинурией и острой почечной недостаточности. Авторы описывают случай тяжелого ЗСН, который успешно был купирован применением курареподобного нервно-мышечного блокатора - бромида панкурония.

Мужчина 55 лет поступил в психиатрическую клинику с диагнозом острого психоза на фоне общей депрессии. Больной был хроническим алкоголиком и за 3 мес до поступления в клинику бросил пить из-за заболевания печени. В то время у него были нормальные неврологические показатели, электроэнцефалограмма и томографические показатели головного мозга. Больному назначили гидрохлорид имипрамина 200 мг, галоперидол 10 мг и мезилат бензтропина 2 мг в сутки. Через неделю психоз исчез, но депрессия оставалась. У больного появились тяжелая ригидность мышц, тремор, миоклонические судороги, обильное потоотделение и делирий. Больному был поставлен диагноз ЗСН; имипрамин и галоперидол были отменены.

На 2-й день ректальная температура поднялась до 39,3°C, артериальное давление - до 170/90 мм рт.ст. Больной был переведен в отделение интенсивной терапии. На 3-й день повысился уровень глутаминшавелевоуксусной трансаминазы и креатинкиназы в крови. Характерная для ЗСН симптома-

тика не исчезала. Больному назначили внутривенно 5 мг бромида панкурония (1-2 мг каждые 30-120 мин), провели трахеотомию и назначили диазепам по 4 мг каждые 2-4 ч и гидрохлорид пропранолола по 0,5 мг каждые 2 ч для контроля кровяного давления. За 26 ч больной получил 54 мг панкурония. Состояние его явно улучшилось: давление, температура, лабораторные показатели функций печени и почек пришли в норму.

На 5-й день напряжения мышц, тремора, миоклонических судорог больше не наблюдалось. На 9-й день сенсорные нарушения полностью исчезли, но опять возникли депрессия и психоз. Был применен имипрамин с хорошим терапевтическим эффектом. Через 6 нед больной при очередном обследовании был признан практически здоровым. Механизм ЗСН мало понятен. Теоретически возможно, что нейролептики воздействуют на дофаминергическую функцию, блокируя центральные дофаминергические рецепторы, что приводит к гипертермии и ригидности мышц. По другой теории, нейролептики нарушают сократительно-расслабляющий механизм мышц, вследствие чего и возникает ЗСН.

В любом случае возникающая при ЗСН ригидность мышц может стать причиной рабдомиолиза с летальным исходом. Курареподобный препарат панкуроний блокирует нервно-мышечную проводимость, поэтому снижается мышечное напряжение и предотвращается развитие рабдомиолиза. Таким образом, панкуроний является эффективным средством при лечении ЗСН. Библиография: 10 названий. - реф. Т.Ф и л и п п е н к о

Ответственные за выпуск
А.С. ЛОПАТИН, А.А. КУЛЫГИНА

Редактор С.В. Решетина

Корректор Т.Ю. Литвак

Подписано к печати 17.04.86.

Форм.бум. 60x84/16.

Офсетная печать. Печ.л. 1,5; усл.л. 1,4; уч.-изд.л. 1,07.

Тираж 27 515 экз.

Публикаций 8.

Заказ № 375.

Издание Всесоюзного научно-исследовательского института
медицинской и медико-технической информации
Министерства здравоохранения СССР

Адрес: 109240. Москва, Ж-240, Москворецкая набережная, 2а.

Отпечатано в ПК ВНИИМИ.
ский пер., 5.

119285. Москва, 2-й Мосфильмов-

Министерство здравоохранения СССР
ВСЕСОЮЗНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
МЕДИЦИНСКОЙ И МЕДИКО-ТЕХНИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Экспресс-информация

Выпуск 6

Москва 1986

Издается с 1968 г.

Выходит ежемесячно

40(2632). ПРИМЕНЕНИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ ПРЕПАРАТОВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Lewis J.H.; Weingold A.B. The Use of Gastrointestinal Drugs during Pregnancy and Lactation. - Amer. J. Gastroent., 1985, 80, 11, 912-923 (англ.)

По данным литературы, более 1% всех врожденных уродств вызвано тератогенным действием лекарств. В США в 1979 г. Федеральной администрацией по пищевым продуктам и лекарственным средствам было установлено пять категорий (A, B, C, D, X) для указания потенциальной тератогенности применяемых медикаментов.

Категория А. Медикаменты, при терапии которыми в эксперименте и клинике не выявлен риск для плода. Однако никакие исследования не могут исключить полностью этот риск. Поэтому препараты категории А следует употреблять только при действительной необходимости.

Категория В. Препараты, у которых: 1) в эксперименте тератогенный эффект не обнаружен, но адекватные обследования женщин не были проведены; 2) в эксперименте тератогенного действия не выявлено, но нет подтверждения в контролируемых исследованиях у женщин.

Категория С. Медикаменты, у которых: 1) в экспериментах выявлено неблагоприятное влияние на плод, но не было проведено адекватного контрольного обследования женщин; 2) экспериментальные и клинические исследования не были проведены.

Категория D. Препараты, опыт применения которых связан с выявлением врожденных дефектов, однако необходимость их применения превышает потенциальный риск поражения плода. Эти препараты обычно назначают по жизненным показаниям, когда более безопасные лекарственные средства неэффективны. Если беременная женщина принимала препараты категории D или женщина забеременела во время терапии этими препаратами, то врач должен информировать ее о потенциальном риске для плода.

Категория X. Препараты, тератогенность которых доказана как в эксперименте, так и на клиническом материале. Такие препараты абсолютно противопоказаны беременным женщинам. Врачи обязаны предупреждать беременных о недопустимости их приема и о большом риске для плода.

К сожалению, далеко не всегда при доклиническом испытании препаратов можно предугадать их тератогенность, так как имеется большое различие в воздействии веществ на плод лабораторных животных и человека. Кроме того, существуют различные генетические предпосылки к проявлению тератогенности тех или иных средств. Наиболее опасен прием медикаментов в I триместре беременности во время органогенеза. Препараты категории C и D при необходимости могут быть применены во II и III триместрах.

Американский институт акушерства и гинекологии опубликовал таблицу наиболее опасных для беременных женщин лекарств с указанием степени риска. Категория тератоген-

ности дается по классификации, предложенной Федеральной администрацией по пищевым продуктам и лекарственным средствам США. Буква Р обозначает потенциальный риск применения препарата, буква Э - эффективность лечения:

$P \approx Э?$ - риск лечения и его эффективность примерно равны; требуется осмотрительность при назначении препарата.

$P \gg Э$ - потенциальный риск для плода очень большой; применение препарата не рекомендуется.

$Э > P$ - потенциальная эффективность лечения больше потенциального риска для плода.

Категории степени риска во время лактации обозначаются следующим образом:

I. Препарат не попадает в материнское молоко.

II. Препарат попадает в молоко матери, но не влияет на ребенка при использовании его в терапевтических дозах.

III. Степень перехода препарата в молоко матери неизвестна: А - неблагоприятного действия на ребенка не ожидается; В - кормление материнским молоком не рекомендуется, так как препарат обладает системным абсорбирующим действием.

IV. Препарат переходит в молоко матери и обладает потенциальным риском для ребенка. Кормление грудным молоком не рекомендуется.

Рекомендации по применению желудочно-кишечных препаратов во время беременности и лактации

Препарат	Категория тератогенности	Триместры беременности			Время лактации
		I	II и III		
I	2	3	4		5

Противоязные препараты:

антациды	BI	$P \approx Э?$	$Э > P$	II
циметидин	B2	$P \approx Э?$	$Э > P$	IV
ранитидин	BI	$P \approx Э?$	$Э > P$	IV

Продолжение

I	2	3	4	5
сукралфат	ВІ	Э > Р	Э > Р	ША
гавискон	С2	Э > Р	Э > Р	ША
<u>Противорвотные:</u>				
фенотиазины	СІ	Р ≈ Э?	Р ≈ Э?	ІУ
антигистаминные средства	СІ	Р ≈ Э?	Р ≈ Э?	ІУ
эметрол	С2	Э > Р	Э > Р	ША
<u>Антидиарейные средства:</u>				
ломотил	СІ	Р ≈ Э?	Р ≈ Э?	ІУ
лоперамид	С2	Р ≈ Э?	Р ≈ Э?	ІУ
парегорик	С2	Р >> Э	Р >> Э	ІУ
каопектат	С2	Э > Р	Э > Р	ША
пепто-бисмол	СІ	Р ≈ Э?	Р ≈ Э?	ШВ
<u>Слабительные средства (лаксативы):</u>				
средства, увеличивающие объем кишечного содержимого (метамуцил)	С2	Э > Р	Э > Р	І
магнезиальное молоко	С2	Р ≈ Э?	Р ≈ Э?	ШВ
минеральные масла	С2	Р >> Э	Р >> Э	ІУ
<u>Стимулянт:</u>				
касторовое масло	ВІ	Р >> Э	Р >> Э	ШВ
бисакодил	ВІ	Р ≈ Э?	Э > Р	І
фенолфталеин	ВІ	Р ≈ Э?	Э > Р	П
сенна	ВІ	Р ≈ Э?	Э > Р	ША
дантрон	С2	Р >> Э	Р >> Э	ІУ
каскара	С2	Р ≈ Э?	Р ≈ Э?	ІУВ
докузат натрия	С2	Р ≈ Э?	Р ≈ Э?	ШВ
лактолоза	С2	Р ≈ Э?	Р ≈ Э?	ШВ

Продолжение

I	2	3	4	5
<u>Противорвотные средства:</u>				
метоклопрамид	VI	$P \approx Э?$	$P \approx Э?$	IY
ферменты поджелудочной железы	C2	$P \approx Э?$	$Э > P$	I
<u>Средства для рассасывания камней в желчном пузыре:</u>				
хенодеоксихолиновая кислота	X	$P \gg B$	$P \gg B$	III B
<u>Антихолинергические средства:</u>				
атропин	C2	$P \approx Э?$	$P \approx Э?$	IY
гликопирролат	C2	$P \approx Э?$	$P \approx Э?$	III B
пропантелин	C	$P \approx Э?$	$P \approx Э?$	III B
<u>Спазмолитические средства:</u>				
дицикломин	D	$P \gg Э$	$P \gg B$	III B
доннатар	CI	$P \approx Э?$	$P \approx Э?$	III B
либракс	D	$P \gg Э$	$P \gg Э$	IY
<u>Седативные/транквилизаторы:</u>				
барбитураты	CI	$P \gg Э$	$P \gg Э$	IY
<u>бензодиазепины:</u>				
дiazepam	D	$P \gg Э$	$P \gg Э$	IY
хлордiazепоксид	D	$P \gg Э$	$P \gg Э$	IY
оксазепам	C2	$P \approx Э?$	$P \approx Э?$	IY
флуразепам	C2	$P \approx Э?$	$P \approx Э?$	IY
галазепам	D	$P \gg Э$	$P \gg Э$	IY
темазепам	X	$P \gg Э$	$P \gg Э$	IY
<u>Кортикостероиды:</u>	CI	$Э > P$	$Э > P$	IY
<u>Иммунодепрессанты:</u>				
азатиоприн	D	$P \gg Э$	$P \gg Э$	IY
6-меркаптопурин	D	$P \gg Э$	$P \gg Э$	IY

Продолжение

I	2	3	4	5
<u>Антимикробные средства:</u>				
сульфасалазин	ВІ	Э > Р	Э > Р	П
метронидазол	СІ	Р >> Э	Р >> Э	ІУ
<u>Пеницилламин</u>	СІ	Р ≈ Э?	Р ≈ Э?	ШВ
<u>Диуретики:</u>				
тиазиды	Д	Р >> Э	Р >> Э	ІУ
петлевые диуретики	С2	Р ≈ Э?	Р ≈ Э?	ІУ
калийсберегающие диуретики	С2	Р ≈ Э?	Р ≈ Э?	ІУ
<u>Холестирамин</u>	С2	Р ≈ Э?	Р ≈ Э?	ША
<u>Аноректики:</u>				
препараты Н	С2	Р ≈ Э?	Р ≈ Э?	ША
прамоксин	С2	Р ≈ Э?	Р ≈ Э?	ША
дибукаин	С2	Р ≈ Э?	Р ≈ Э?	ША
анузол	С2	Р ≈ Э?	Р ≈ Э?	ША

Антациды

Их принимают 30-50% беременных женщин при изжоге. В обширном исследовании, проведенном в 60-х годах, сообщалось об увеличении числа случаев малых и больших врожденных уродств у детей, матери которых принимали антациды в I триместре беременности. При экспериментальных исследованиях установлено, что антациды тератогенным свойством не обладают. В настоящее время полагают, что антациды, содержащие алюминий, кальций и магний и принимаемые беременными во II и III триместрах, тератогенного действия не оказывают. Бикарбонат натрия может вызвать метаболический алкалоз и задержку жидкости у матери и плода, поэтому лучше воздержаться от его применения. Трисиликат магния при хроническом применении в высоких дозах может обусловить нефролитиаз, гипотонию, легочные, сердечно-

сосудистые нарушения у плода. Обычные терапевтические дозы считаются безвредными, если они применяются в I триместре беременности.

По данным литературы, антациды не проникают в молоко матери.

Циметидин

Циметидин широко применяют во всем мире, но тератогенность его не установлена. В эксперименте обнаружено, что циметидин свободно проходит через плаценту и проникает в молоко матери, где может достигать более высокой концентрации, чем в сыворотке крови матери. Исследования тератогенеза разными группами ученых оказались неадекватными. Одни из них в условиях эксперимента полностью отрицают неблагоприятное влияние циметидина на плод на ранних стадиях его развития. По данным других, циметидин может вызывать нарушения в половом развитии самцов, родившихся у крыс, которые в период беременности получали циметидин. На клиническом материале эти данные не проверены.

Известно более 50 случаев, когда женщины на разных сроках беременности принимали циметидин, и никаких врожденных уродств у родившихся детей не отмечалось. Имеются непроверенные данные о том, что циметидин, применяемый женщинами на последнем месяце беременности, может индуцировать у новорожденного гепатит, нарушения работы сердца, мозговые нарушения, развитие пальцев в виде барабанной палочки. Циметидин широко применяют в акушерской практике во время анестезии при родах для предотвращения аспирации кислого содержимого желудка, хотя Федеральная администрация по пищевым продуктам и лекарственным средствам США не рекомендует использовать циметидин для этих целей.

Авторы не рекомендуют применять циметидин во II и III триместрах беременным женщинам с рефлюкс-эзофагитом или пептической язвой.

Ранитидин

Ранитидин применяется в акушерстве при тех же показаниях, что и циметидин. В эксперименте и клинике никаких неблагоприятных эффектов воздействия на плод не наблюдалось. Как и циметидин, ранитидин легко проходит через плаценту, но уровень его в плазме крови новорожденного быстро снижается, уже через 12 ч после родов в плазме новорожденного ранитидин не определяется. Препарат так же свободно, как и циметидин, проникает в молоко матери, и его концентрация в молоке обычно выше, чем в плазме крови матери.

Противорвотные средства

Многие противорвотные средства обладают тератогенными свойствами. Например, прохлорперазин может стать причиной возникновения сердечно-сосудистых аномалий и других нарушений у плода, дифенгидрамин - заячьей губы, триметобензамид - различных врожденных уродств. Потенциальной эмбриотоксичностью в эксперименте обладают некоторые фенотиазины. Длительные экстрапирамидные нарушения и желтуха наблюдались у новорожденных детей, матери которых в период беременности принимали хлорпромазин. Установлено, что дименгидринат может вызвать преждевременные роды.

По последним данным, не оказывают тератогенного действия меклизин (антигистаминный препарат), прометазин (дериват фенотиазина), метоклопрамид и эметрол в сочетании с декстрозой, левулозой и фосфорной кислотой.

Антидиарейные препараты

Ломотил (дифеноксилат + атропин) в эксперименте вызывал при высоких дозировках задержку роста и нарушение фертильности у женских особей. В клинике у некоторых новорожденных наблюдались врожденные уродства после приема препарата в I триместре. Применение ломотила в послеродовом периоде может подавить лактацию у женщин.

Хотя тератогенность лоперамида в эксперименте и клинике не установлена, но в связи с тем, что этот препарат поступает в материнское молоко, не исключено, что он может неблагоприятно повлиять на новорожденного.

Парегорик является алкалоидом опиума. Он свободно проходит через плаценту, попадает в молоко матери и вызывает привыкание и синдром отмены у ребенка.

Каолин и пектин не противопоказаны беременным. Из-за недостатка информации о влиянии субсалицилата висмута на плод и новорожденных применение этого препарата у женщин в период беременности и лактации не рекомендуется. Салицилаты в эксперименте вызывают врожденные уродства, а в клинике у новорожденных являются причиной кровотечения. При тяжелой диарее следует провести беременным соответствующие диагностические тесты; лечение должно быть направлено на ликвидацию специфических инфекций или воспалительных процессов.

Слабительные средства (лаксативы)

Препараты из группы антрахинонов (алоэ, дантрон) способны вызывать врожденные уродства. Прием касторового масла может обусловить преждевременные роды. Гидрохлорид магния может повысить задержку натрия в организме матери, а частое употребление минеральных масел связано со снижением абсорбции растворимых в жирах витаминов, что вызывает у новорожденных гипопротромбинемию и кровотечения.

Безопасными слабительными средствами во время беременности считаются фенолфталеин, бисакодил и листья сенны, хотя хроническое их употребление также не рекомендуется. О тератогенности широко применяемых беременными женщинами лактулозе и докузате натрия сведений не имеется, хотя такие исследования активно проводятся. Абсолютно безопасны для беременных препараты, содержащие psyllium hydrophilic mucilloid. Сведений о проникновении лаксативов в молоко матери имеется недостаточно.

Метоклопрамид

Метоклопрамид применяется для купирования тошноты и рвоты у беременных с середины 60-х годов. В эксперименте и клинике тератогенность препарата не выявлена. Кроме противорвотного действия метоклопрамид оказывает прокинетическое действие и его часто назначают при кесаревом сечении для профилактики аспирации кислоты. Имеются сведения о том, что метоклопрамид увеличивает секрецию молока у матерей, а в крови новорожденных обнаруживается в незначительной концентрации, не влияющей на жизнедеятельность ребенка. В настоящее время информация все же недостаточна, чтобы беспрепятственно назначать метоклопрамид во время беременности. Его предпочтительно применять в тяжелых случаях неукротимой рвоты в III триместре. Метоклопрамид противопоказан при раке молочной железы, так как стимулирует выработку пролактина. Не следует назначать его одновременно с фенотиазинами, ингибиторами моноаминоксидазы, трициклическими антидепрессантами и некоторыми другими нейролептиками.

Ферменты поджелудочной железы

По данным литературы, имеется несколько сообщений о тератогенном действии ферментов поджелудочной железы в эксперименте и клинике. Для кормящих матерей ферменты, по-видимому, не представляют опасности, так как не обладают системной абсорбцией.

Средства для растворения камней в желчном пузыре (хенодеоксихолиновая кислота)

Прием хенодеоксихолиновой кислоты противопоказан во время беременности, так как в эксперименте на приматах установлено, что она вызывает пороки развития плода, особенно печени. Клинических данных о врожденных уродствах, обусловленных хенодеоксихолиновой кислотой, не имеется; неизвестно также о степени экскреции препарата с молоком мате-

ри. Однако экспериментальные данные свидетельствуют о том, что применение средств для растворения камней в желчном пузыре во время беременности противопоказано.

Антихолинергические препараты

Парасимпатолитики как группа препаратов не обладают тератогенным свойством. Однако каждый препарат в отдельности оказывает неблагоприятное воздействие на плод. Атропин при внутривенном введении матери в терапевтических дозах вызывает у плода тахикардию. Он проникает через плаценту и в небольших количествах попадает в молоко. Атропин подавляет лактацию и поэтому не рекомендуется кормящим матерям. Гликопирролат аналогичен по своим антихолинергическим свойствам атропину, но оказывает меньшее неблагоприятное действие на ЦНС. Так, применение гликопирролата во время родов не повлияло на сердцебиение ребенка и препарат переходил в молоко в ограниченном количестве. В условиях эксперимента тератогенность гликопирролата не выявлена. Бромид пропантелина способен подавить лактацию, а его влияния на плод не установлено.

Комбинированный препарат либракс (хлордiazепоксид + бромид клидиниума) не рекомендуется принимать во время беременности, так как хлордiazепоксид в I триместре может вызвать врожденные уродства, а бромид клидиниума подавить лактацию. Прием дицикломида может обусловить незначительные нарушения у плода. Барбитураты проходят через плаценту и вызывают кровотечения и поражения плода. Имеются многочисленные сообщения о врожденных уродствах, связанных с монотерапией фенобарбиталом или в сочетании его с другими антиконвульсантами. Длительное лечение барбитуратами приводит к привыканию у плода и вызывает синдром отмены у новорожденного. Фенобарбитал экскретируется с молоком матери и оказывает седативное действие на ребенка.

Бензодиазепины

Большинство бензодиазепинов (диазепам; хлордиазепоксид, флуразепам, лоразепам) свободно проходят через плаценту и аккумулируются в плоде, а также экскретируются с молоком матери. Зарегистрированы случаи врожденных уродств при применении их (диазепам, хлордиазепоксид) в I триместре. При приеме бензодиазепинов в последние недели беременности или во время родов у новорожденных наблюдаются депрессия ЦНС, гипотония, одышка и гипотермия. У детей, вскармливаемых молоком матери, получающей диазепам, возможны случаи летаргии и уменьшение массы тела.

Кортикостероиды

В эксперименте хорошо известно тератогенное действие кортикостероидов, но в клинике тератогенность их мало подтверждена, хотя имеются отдельные сообщения о возникновении врожденной катаракты, пороков сердца, волчьей пасти, заячьей губы и отставании в росте.

По данным отдельных исследователей, после кортикостероидной терапии увеличивается риск спонтанных аборт и тяжелых родов. Большинство клиницистов все же считают, что в терапевтических дозах кортикостероиды можно принимать в течение всего срока беременности и лактации.

Иммунодепрессанты

Азатиоприн и 6-меркаптопурин противопоказаны беременным женщинам, так как установлено, что в эксперименте они вызывают многочисленные врожденные дефекты, в том числе нарушения формирования скелета, волчью пасть, гипоплазию вилочковой железы, водянку плода, подавление развития костного мозга, отставание в росте и смерть плода. Однако в литературе имеется много сообщений о рождении нормальных детей. Оба препарата свободно проходят через плаценту. По мнению большинства ученых, во время беременности иммунодепрессанты следует принимать только по жизнен-

ным показаниям; во всех других случаях они противопоказаны.

Сульфасалазин

В обширном исследовании, проведенном в 1981 г., частота врожденных уродств среди женщин, получавших сульфасалазин, во время беременности, была несколько ниже, чем в контрольной группе. В другом аналогичном исследовании отмечалось снижение массы тела у новорожденных, матери которых принимали сульфасалазин во время беременности по поводу воспалительных заболеваний кишечника. Однако возможно, что уменьшение массы тела у новорожденных было вызвано непосредственно воспалительным процессом у матери. Сульфасалазин проходит через плаценту, его концентрация в сыворотке плода вдвое меньше, чем в сыворотке крови матери. Концентрация сульфасалазина в молоке составляет $1/3$ от концентрации его в сыворотке матери. Такое содержание препарата в крови новорожденного или плода считается безопасным.

Метронидазол

Установлено, что метронидазол проходит через плаценту и экскретируется с молоком матери. В исследовании, охватившем более чем 800 беременных женщин, которые получали терапию метронидазолом на разных стадиях беременности, тератогенности препарата установить не удалось. В экспериментальных исследованиях тератогенность метронидазола также отрицается. В литературе имеются 2 сообщения о черепно-лицевой патологии у новорожденных, матери которых принимали метронидазол в I триместре, но прямой зависимости установить не удалось. Тем не менее существует мнение, что метронидазол не рекомендуется принимать в I триместре и следует ограничить его прием во II и III триместрах. Кормление материнским молоком предлагается проводить через 24-48 ч после отмены препарата.

Пеницилламин

В эксперименте высокие дозы пеницилламина вызывают врожденные уродства (волчья пасть, аномалии скелета), но в клинике тератогенных нарушений при лечении пеницилламином не наблюдалось. Применение этого препарата показано у беременных женщин при болезни Вильсона, так как риск для плода при данном заболевании меньше риска для матери. Рекомендуемая доза не должна превышать 1 г в сутки, а в последние 6 нед не более 250 мг.

Холестирамин

В эксперименте холестирамин показал себя как возможный канцероген, но тератогенного действия, по-видимому, не оказывает. В клинической практике терапия холестирамином не вызвала никакой патологии плода, однако возможна интерференция препарата с жирорастворимыми витаминами, поэтому следует одновременно с холестирамином принимать витамины, а также наблюдать за содержанием протромбина в крови.

Диуретики

В обширном обследовании более 4000 беременных женщин, принимавших диуретики, отмечена большая частота случаев смерти плода, поэтому диуретики считаются эмбриотоксическими препаратами. У беременных с циррозом печени тиазиды могут обусловить развитие печеночной комы. Известны случаи тромбоцитопении и желтухи у детей, матери которых получали диуретики во время вскармливания ребенка.

Фуросемид в эксперименте вызывает смерть животных, выкидыши и гидронефроз. Фуросемид экскретируется с материнским молоком и вызывает повышенный диурез.

Буметанид в эксперименте приводит к уменьшению массы тела животных, отставанию в росте, замедлению образования костной ткани в грудине плода.

Амилорид и другие калийсберегающие диуретики (спиро-

нолактон, триамтерен) мало исследованы на тератогенность, но известно, что они проникают через плаценту и переходят в молоко матери. В связи с этим их лучше не применять.

Большинство препаратов, применяемых в медицине, недостаточно исследовано на тератогенность, поэтому гастроэнтерологи так же, как и врачи других специальностей, не могут в достаточной степени предугадать риск и обоснованность их применения. Библиография: 119 названий. - реф. Т.Ф и л и п п е н и о

41(2633). ТЯЖЕЛЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ АМИНОГЛИКОЗИДОВ

Heidemuller B., Berger K. Hörshäden nach Lokalbehandlung mit Aminoglycosidantibiotika. - Z. klin. Med., 1985, 40, 25, 1899-1902 (нем.)

Ототоксическое действие аминогликозидов, в частности неомицина и гентамицина, хорошо известно, поэтому они в основном применяются местно. Хотя при местном применении всасывается от 0,5 до 5% аминогликозидов, это не исключает проявления ототоксических осложнений.

Авторы за 3 года наблюдали 7 случаев поражения слуха у детей после лечения ожога аминогликозидами, и 2 случая поражения слуха у взрослых после терапии язвы голени. Возраст детей был от 7 мес до 8 лет. При ожогах I и II степени лечение аминогликозидами длилось 8-21 сутки, при ожогах II-III степени - 20-35 сут. Степень всасывания антибиотиков зависит не только от величины пораженной поверхности, но и от глубины раны. При глубоких поражениях всасывание антибиотиков происходит интенсивнее.

Первостепенное значение в возникновении нарушений слуха имеет продолжительность лечения. Практически полная потеря слуха наступает у детей с ожогом II-III степени,

получавших местное лечение аминогликозидами в течение 20-35 дней.

Авторы приводят описания случаев.

Случай 1. Девочка 8 лет получила термический ожог I-III степени, причем поражено было 20% поверхности тела. В семье ни у кого поражения слуха не было, девочка училась в школе, и никаких нарушений слуха не отмечалось. Для лечения пораженной поверхности у больной в течение 15 нед применяли мази, содержащие неомидин, гентамидин, преднизолон, камиллодарм, аминазин, витадрал, а также изотонический раствор хлорида натрия. Гентамициновая и неомидиновая мази применялись в течение 35 дней. Заживление ожоговой раны прошло успешно, но через месяц родители отметили у ребенка снижение слуха. Отоларинголог установил среднюю степень двустороннего снижения слуха с поражением внутреннего уха.

При контрольном исследовании через 2 мес установлена почти полная глухота со слабой слышимостью низких тонов. Вестибулярные функции не были нарушены.

Случай 2. Женщина 52 лет в течение 10 лет страдала язвенными поражениями голени (двусторонними). В семье случаев поражения органа слуха не отмечалось. Больная на протяжении 2 мес интенсивно применяла гентамициновую мазь (до 2 тюбиков в сутки). Через 4 мес заметила снижение слуха. При отоларингологическом исследовании выявлено незначительное понижение слуха, связанное с влиянием препарата на базальные клетки кохлеарного аппарата внутреннего уха. Глухота быстро прогрессировала и через 3 мес наступила практически полная глухота. Вестибулярный аппарат был в норме.

Авторы сообщают всего о 9 случаях. Во всех этих случаях (7 детей и 2 взрослых) прослеживалась аналогичная патологическая картина поражения органа слуха через 4-6 мес после местной терапии мазями, содержащими аминогликозиды. Степень поражения органа слуха зависела от продолжительности лечения, интенсивности терапии и величины поражений

поверхности кожи. Длительное лечение малыми дозами незначительных поврежденных поверхностей кожи (менее 4 см²) приводит к задержке аминогликозидов во внутреннем ухе, создает там высокую их концентрацию, которая и обуславливает ототоксичность. Частота поражения органа слуха после терапии аминогликозидами составляет 1-2%. Противопоказаниями к их применению являются почечная недостаточность, болезни органов слуха и ряд других заболеваний.

Наиболее важными условиями предотвращения ототоксичности являются строгая постановка показаний к применению антибиотиков-аминогликозидов, учет всех противопоказаний и продолжительность лечения не более 12 дней. Библиография: 12 названий. - реф. Т.Ф и л и п п е н к о

42(2634). ОПАСНОСТЬ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ТЕРМИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ НА ПРИМЕРЕ ОТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НЕОМИЦИНА

Martin J., Heidemüller B., Berger K., Dietel K. Gefahren der Lokalbehandlung von thermischen Schäden der Haut am Beispiel ototoxischer Erscheinungen durch Neomycin. - Kinderärztl. Prax., 1985, 53, 12, 597-601 (нем.)

По данным литературы, частота ототоксических реакций после терапии аминогликозидами равна 1-2%. Латентный период для их проявления довольно длительный. При местном применении неомидина допускается его концентрация не более 5% и время применения не более 1 нед. Мази, содержащие антибиотики гентамидин, неомидин и хлорамфеникол, часто применяют при лечении ожогов, особенно при долго не заживающих термических поражениях кожи II-III степени. Мази, содержащие хлорамфеникол, в последнее время не применяют, так как риск сенсибилизации при местном применении в 5-10 раз выше, чем при системном введении, особенно при длитель-

ной или повторной терапии. Гентамицин обладает ото- и нефротоксичностью, однако согласно данным литературы, токсический эффект проявляется при концентрации гентамицина в мази до 10%, а при концентрации 0,1% и 1-2 разовом применении в сутки токсических реакций не наблюдается. Известны токсические реакции при терапии мазью, содержащей 1% неомицина. Авторы в течение 2 лет наблюдали в педиатрической клинике 99 детей с термическими ожогами, у которых в стадии заживления применяли 2% неомициновую мазь. У 7 из них появились нарушения слуха (см. таблицу). Как видно из таблицы, латентный период может быть от 2 мес до 4 лет. В анамнезе у этих детей не было дефектов слуха, и у 6 детей (одному ребенку не было 1 года) речь была развита в пределах возрастной нормы. Заболевания, могущие привести к глухоте, у детей также отсутствовали. Нарушений со стороны почек не отмечалось; только у 2 детей на короткий период наблюдалось повышение уровня суточного креатинина. Прямая зависимость между местным применением неомицина и наступившей глухотой особенно хорошо прослеживалась в случае № 5 у девочки 8 лет, которая в течение 35 дней получала терапию неомицином. Через 2 мес родители заметили у ребенка снижение слуха, а еще через 1 мес девочка практически оглохла.

Прослеживается определенная зависимость между степенью нарушения слуха, тяжестью ожога и продолжительностью местного применения неомицина. Неомицин принадлежит к группе аминогликозидов, которые по химическому строению очень схожи и обладают ограниченной способностью проникать через клеточные мембраны. Большая часть препарата находится в растворенном виде в околоклеточном пространстве и элиминируется через кожу и слизистые оболочки. Системное применение неомицина запрещено из-за его токсичности, однако местно он широко используется как противомикробное средство в случаях поражения кожи. При парентеральном введении ототоксичность неомицина хорошо известна, но при местном применении возможность этого осложнения

Данные клинического исследования у детей с потерей слуха
после лечения неомицином

№ случая	Возраст	Процент пораженной поверхности	Степень ожога	Медикамент	Продолжительность терапии, сут	Проявления ототоксичности	Срок проявления стойкости токсичности
1	1 год 9 мес	30	I-II	Неомицин	16	Незначительные	6 мес
2	1 год 3 мес	15	II	"	8	Средней тяжести	4 года
3	9 мес	20	II	Неомицин, гентамицин	15	Высокая степень тяжести	2 года
4	2 года	8	II-III	Неомицин	20	Практическая глухота	I ¹ /4 года
5	8 лет	20	II-III	Неомицин, гентамицин	35	То же	2-3 мес
6	2 года 9 мес	40	II-III	То же	28	"	3-4 мес
7	1 год 9 мес	30	II	Неомицин	21	Полная глухота	4 года

обычно не учитывают. Аминогликозиды кумулируются в полости внутреннего уха, и период их полураспада в полости примерно в 8 раз длительнее, чем в крови. Степень поражения чувствительных клеток в полости внутреннего уха зависит от дозы, и процесс практически необратим. В первую очередь поражается основная завиток улитки. Это ведет к утрате слышимости звуков высокой частоты (как в случаях № 1 и 2). При дальнейшем токсическом действии аминогликозидов слух утрачивается полностью. Авторы считают, что опасность ототоксических осложнений после терапии неомицином и гентамицином для детей настолько велика, что нецелесообразно проводить противомикробную терапию термических поражений кожи этими препаратами. Библиография: 18 названий. — реф. Т.Ф и л и п п е н я о

43(2635). ВОЗМОЖНОЕ УСИЛЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ МЕТОКЛОПРАМИДА ГИДРОКСИЗИНОМ. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Fouilladieu J.L., Hosanski M., McGee K., Korvin M. et al. Possible potentiation by Hydroxyzine of Metoclopramide's Undesirable Side Effects. — Anesth. Analg., 1985, 64, 12, 1227-1228 (англ.)

Побочные действия гидроксизина и метоклопрамида хорошо известны. Авторы описывают случай побочной реакции при одновременной терапии метоклопрамидом и гидроксизином.

После автодорожной аварии практически здоровый 20-летний мужчина поступил в клинику с рваной раной на левой ноге. Физическое и неврологическое состояние больного было в норме. За 1 ч до операции с целью полного освобождения желудка больному внутривенно ввели 10 мг метоклопрамида и за 30 мин внутримышечно 100 мг гидроксизина для премедикации. В операционной у больного возникло сильное возбуждение, а затем появились ригидность мышц, тремор

и диффузная боль. В последующие 5-7 мин больной стал беспокоен, сознание спутанное. Артериальное давление повысилось со 120/70 до 190/110 мм рт.ст. без тахикардии. Дыхание прерывистое, появился опистотонус. Всю эту симптоматику удалось быстро купировать внутривенным введением тиопентала (10 мг/кг) и ингаляцией галотана. Хирургическая операция и последующий период прошли без осложнений, за исключением повышения температуры ($38,6^{\circ}\text{C}$), которая продержалась сутки. В дальнейшем физический и неврологический статус был в норме, но больной ничего не помнил об описанном выше осложнении.

Подобная симптоматика (возбуждение, дистония, повышение АД) описана после терапии одним метоклопрамидом, но она обычно появляется через 24-48 ч после начала терапии. Иногда побочная реакция проявляется спустя 10-90 мин, особенно у детей при наличии инфекции или при одновременном лечении фенотиазидами, бутирофенонами, тиоксантенами и макролидами. Как правило, осложнение возникает после применения суточной дозы выше 0,5 мг/кг. Для лечения осложнения применяются антигистаминные и антихолинергические препараты.

В описанном случае после однократного приема невысокой дозы метоклопрамида (0,5 мг/кг) с последующим введением гидроксизина (антихолинергический и антигистаминный препарат) произошла парадоксальная реакция через 30-60 мин после инъекции метоклопрамида.

По мнению авторов, гидроксизин усилил побочную реакцию, вызванную метоклопрамидом, и хотя описанный случай единичный, следует обратить внимание на возможное взаимодействие этих препаратов. Библиография: 13 названий. - реф. Т.Ф и л и п п е н к о

44(2636). ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ, СВЯЗАННАЯ
С РАНИТИДИНОМ

Spychal R.T., Wickham N.W.R. Thrombocytopenia
Associated with Ranitidine. - Brit. med. J.,
1985, 291, 6510, 1687-1687 (англ.)

Авторы информируют о первом случае гематологического
побочного эффекта ранитидина.

У больного 62 лет развилась тромбоцитопения через
6 нед после успешной трансплантации трупной почки. Боль-
ному 13 лет назад была произведена проксимальная желу-
дочная ваготомия, после чего в течение 5 лет больной пе-
риодически принимал циметидин. При гастроскопии, выпол-
ненной через 3,5 нед после трансплантации, выявилась
рыхлость слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки,
в связи с чем циметидин был заменен ранитидином (по 150 мг
2 раза в день). Несмотря на ряд послеоперационных ослож-
нений (диарея, вызванная антибиотиками, два случая оттор-
жения почки и бронхиальная инфекция), количество тромбо-
цитов оставалось нормальным в течение 8 дней терапии ра-
нитидином. Затем количество тромбоцитов уменьшилось до
 $50 \cdot 10^9/\text{л}$; а остальные показатели периферической крови ос-
тавались нормальными. Исследование образцов с помощью аспи-
рационной и трепанационной биопсии показало присутствие
всех клеточных линий, однако созревания мегакариоцитов
не происходило, не определялись признаки почкования кле-
ток. При иммунологических исследованиях выявлено повыше-
ние титра антител к тромбоцитам: IgG $41 \text{ нг}/10^6$ тромбо-
цитов (норма 2-10) и IgM $9 \text{ нг}/10^6$ тромбоцитов (норма
< 2,5).

Высказано предположение о лекарственной тромбоцито-
пении. Ранитидин был отменен, назначены антациды. Через
2 нед количество тромбоцитов пришло в норму. Титры анти-
тел к тромбоцитам также нормализовались.

Тромбоцитопения, связанная с антагонистами H_2 -рецеп-

торов, известна для таких лекарств, как циметидин и метиамид. Сама по себе блокада H_2 -рецепторов не оказывает побочного действия на костный мозг. Однако сначала предполагали, что эти препараты вмешиваются в дифференциацию клеток. Входящую в метиамид тиомочевину считали причиной токсического действия на костный мозг. Циметидин — более мощный H_2 -антагонист, он не содержит тиомочевины. У больных с признаками угнетения костного мозга на фоне лечения метиамидом наступало улучшение при замене его циметидином. До сих пор было мнение, что ранитидин не вызывает гематологических побочных эффектов. В настоящее время известно более 100 лекарств, включая циметидин, способных обусловить тромбоцитопению, хотя по каждому из лекарств описано всего несколько случаев.

В свое время было показано, что концентрация антител к тромбоцитам возрастает пропорционально степени тромбоцитопении и нормализуется одновременно с восстановлением нормального количества тромбоцитов. В приведенном наблюдении увеличение концентрации антител к тромбоцитам и временная связь с тромбоцитопенией позволили предположить, что ранитидин явился причиной иммунной тромбоцитопении. Антигенный стимул, вызывающий образование антител к тромбоцитам, вероятно, зависит от связей лекарства или с тромбоцитами, или с белками плазмы, которые затем действуют как гаптены. Воздействие антитела или комплекса антитела — лекарства на тромбоциты приводит впоследствии к увеличению деструкции или уменьшению их образования и высвобождения. Циметидин и ранитидин в нормальных условиях слабо связаны с белками плазмы, и любой образующий комплекс, вероятно, является слабым антигеном. Их способность связывать тромбоциты неизвестна.

Большинство случаев тромбоцитопении, обусловленной циметидином, возникло у больных с тяжелыми заболеваниями (чаще всего септицемия или почечная недостаточность).

Библиография: 5 названий. — раф. И.С т а н к о в с к а я

45(2637). ВЫЗЫВАЮТ ЛИ БЕТА-БЛОКАТОРЫ АРТРОПАТИЮ?
КОНТРОЛИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Waller P.C., Ramsay L.E. Do β Blockers Cause Arthropathy? A Case Control Study. - Brit. med. J., 1985, 291, 6510, 1684. (англ.)

В ранее опубликованной работе были представлены сведения о результатах наблюдения за 18 больными, у которых при лечении бета-блокаторами, особенно метопрололом, возникали артриты. На основании полученных данных была высказана гипотеза, что артрит является распространенной побочной реакцией терапии бета-блокаторами.

Целью представленной работы явилась проверка этой гипотезы. Было проведено ретроспективное изучение историй болезни всех больных, поступивших в одну из больниц в течение 3 лет, с гипертензией и с артропатией периферических суставов. Были отобраны 127 больных с артритом (80 женщин, 47 мужчин; средний возраст 61,4 года). Контрольную группу составили 254 пациента. Не было выявлено связи между артритом всех типов и применением бета-блокаторов. Такие поражения суставов, как остеоартрит, ревматоидный артрит и другие специфические артропатии, также не были связаны с применением бета-блокаторов. У 42 больных причина артрита не была выяснена. У 17 больных, несмотря на тщательное клиническое исследование, классифицировать выявленное поражение суставов не удалось. У 5 больных действительно развились артриты во время лечения бета-блокаторами. Проведенное исследование не позволило полностью исключить связь между применением бета-блокаторов и артропатией, однако оно и не подтвердило предположения о том, что артрит является распространенной побочной реакцией на бета-блокаторы. Библиография: 3 названия. - реф. И.С т а н -
к о в с к а я

С о д е р ж а н и е

соответствует рубрике Рубрикатора ГАСНТИ 76.31.29

46(2638).	Смертность от ишемической болезни сердца больных, принимающих <u>анти-конвульсанты</u> : контролируемое исследование.....	I
47(2639).	Дизартрия и зрительные галлюцинации, вызванные токсичностью <u>флекаинида</u>	4
48(2640).	Апластическая анемия и острый лейкоз: возможная связь с терапией <u>сулиндаком</u> ..	6
49(2641).	Острая надпочечниковая недостаточность, связанная с <u>гепарином</u>	8
50(2642).	Интерстициальная пневмония, вызванная <u>амиодароном</u>	10
51(2643).	Опухоли печени, связанные с терапией <u>гормональными контрацептивами</u>	11
52(2644).	Агранулоцитоз медикаментозного происхождения. Обсуждение роли <u>метронидазола</u> в развитии осложнения.....	14
53(2645).	<u>Нестероидные противовоспалительные средства</u> и почечная недостаточность.....	17
54(2646).	Гепатотоксичность <u>сулиндака</u> . Эффекты острого и хронического воздействия.....	20

Министерство здравоохранения СССР
ВСЕСОЮЗНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
МЕДИЦИНСКОЙ И МЕДИКО-ТЕХНИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Экспресс-информация

Выпуск - 7

Москва 1986

Издается с 1968 г.

Выходит ежемесячно

46(2638). СМЕРТНОСТЬ ОТ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА БОЛЬНЫХ, ПРИНИМАЮЩИХ АНТИКОНВУЛЬСАНТЫ: КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Muuronen A., Kaste M., Nikkilä E.A., Tolppanen E.-M.
Mortality from Ischaemic Heart Disease Among Patients
Using Anticonvulsive Drugs: A Case-Control Study. -
Brit. med. J., 1985, 291, 6507, 1481-1483 (англ.)

Согласно данным ряда исследователей, содержания в плазме липопротеидов высокой плотности имеет обратную связь с частотой ИБС. Замечено, что у больных, лечившихся фенитоином или карбамазепином, содержание этих веществ в крови повышено. Вследствие этого можно было ожидать, что больные эпилепсией, длительно получающие антиконвульсивную терапию, должны меньше болеть ИБС. Результаты ранее проведенных исследований подтвердили это предположение.

Авторы проанализировали причины смерти больных эпилепсией в течение 1978-1980 гг., зарегистрированных в Институте социального страхования Финляндии.

За период исследования умерло 1399 больных эпилепсией (915 мужчин и 484 женщин). Средний возраст больных эпилепсией был 55,2 года, лиц контрольной группы - 55,3 года. В обеих группах умерло 497 человек моложе 50 лет, 559 - в возрасте 50-69 лет и 343 - в возрасте 70 лет и старше. Вскрытие производилось в 695 случаях в исследуемой и в 734 случаях в контрольной группе. Смертность от ИБС больных эпилепсией была намного ниже, чем в контрольной группе. Наоборот, смертность от цереброваскулярных причин оказалась выше в группе больных эпилепсией. Тем не менее общая смертность, связанная с сердечно-сосудистыми заболеваниями, была значительно ниже в группе больных эпилепсией. Новообразования также чаще являлись причиной смерти больных эпилепсией.

Информация об антиконвульсивных препаратах, применяемых у больных, получена в 763 случаях. Смертность от ИБС была на 17% ниже в группе больных, лечившихся одним фенитоином. Однако из-за относительно небольшого числа больных этой категории различия были незначительны. С другой стороны, частота смертельных исходов ИБС была гораздо меньше у больных, получавших один фенитоин либо в комбинации с другим антиконвульсантом (114 из 549), чем у больных контрольной группы (160 из 549). Также у больных, принимавших фенитоин, карбамазепин и барбитураты либо в качестве единственного препарата, либо в комбинации, риск смерти от ИБС был на 29% ниже, чем у больных контрольной группы. Наоборот, у больных, получавших любой другой антиконвульсант, не выявлено различий в смертности от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с контрольной группой.

В опубликованных ранее работах содержалось мало сведений о частоте ИБС или смертности от нее больных эпилепсией, длительно лечившихся антиконвульсантами.

В приведенном наблюдении причины смерти больных, полу-

чавших антиконвульсанты, сравнивали с причинами смерти у произвольно выбранных больных контрольной группы. Сведения о регулярности и длительности приема антиконвульсантов были получены только у 763 больных (55%). Из них 686 (90%) принимали антиконвульсанты, изменяющие концентрацию в плазме липидов или липопротеидов. ИБС как причина смерти значительно преобладала у больных контрольной группы. Наоборот, цереброваскулярные заболевания как причина смерти превалировали у лиц, страдающих эпилепсией, что можно было ожидать, так как инсульт часто является причиной вторичной эпилепсии. В этих случаях терапия антиконвульсантами (повышающими концентрацию липопротеидов высокой плотности) начиналась только после эпизода цереброваскулярного заболевания и не давала профилактического эффекта.

При разделении больных на группы в зависимости от применяемого антиконвульсанта выяснено, что смертность больных от ИБС, регулярно принимающих фенитоин, карбамазепин и барбитураты, гораздо ниже, чем в контрольной группе. Аналогичная тенденция наблюдалась у больных, принимающих фенитоин в качестве единственного лекарства. Не выявлено значительного различия между больными, принимавшими карбамазепин или барбитураты, и контрольной группой.

Результаты исследования подтвердили, что фенитоин, карбамазепин и барбитураты повышают концентрацию в плазме липопротеидов высокой плотности и активизируют микросомальные ферменты печени. При увеличении содержания в сыворотке крови липопротеидов высокой плотности уменьшается риск ИБС в основной популяции и у больных некоторых подгрупп, например у лиц, регулярно употребляющих умеренное количество алкоголя, или у физически активных людей. Снижение смертности от ИБС, наблюдаемое у больных эпилепсией, вероятно, тоже связано с повышением в сыворотке концентрации липопротеидов высокой плотности. Однако существуют и другие факторы, оказывающие защитное действие от ИБС. Известно, что фенитоин подавляет секрецию инсулина и уменьшает реакцию инсулина в плазме крови на глюкозу, а гиперинсулинемия

является положительным фактором риска при ИБС. Более того, фенитоин оказывает противоаритмическое действие. Однако действительные причины более низкой смертности от ИБС, наблюдаемой в данном исследовании, авторам неизвестны. Библиография: 20 названий. — реф. И.С т а н к о в - с к а я

47(2639). ДИЗАРТРИЯ И ЗРИТЕЛЬНЫЕ ГАЛЛЮЦИНАЦИИ,
ВЫЗВАННЫЕ ТОКСИЧНОСТЬЮ ФЛЕКАИНИДА

Ramhamadany E., Mackenzie S., Ramsdale D.R. Dysarthria and Visual Hallucinations due to Flecainide Toxicity. — Postgrad. Med. J., 1986, 62, 723, 61-62 (англ.)

Флекаинида ацетат представляет собой новый класс антиаритмических средств, стабилизирующих и замедляющих проведение импульсов в миокарде предсердия и желудочков, проводящей ткани и добавочных путях. Показана эффективность этого препарата при предсердных, узловых и желудочковых аритмиях. Однако при его применении нередки случаи возникновения серьезных побочных эффектов со стороны ЦНС.

Авторы приводят собственное наблюдение. У больного 65 лет после инфаркта миокарда развилась рецидивирующая желудочковая тахикардия, по поводу которой внутривенно вводили лидокаин (100 мг болюс + 3,4 г в течение 36 ч). Из-за неэффективности лечения были добавлены еще 300 мг внутривенно в течение 2 ч + 1,2 г в течение 24 ч лидокаина и внутрь амиодарон по 300 мг 3 раза в день.

В связи с рецидивом аритмии на 14-й день амиодарон вводили внутривенно. На следующий день концентрация амиодарона в сыворотке крови была в пределах терапевтической. Внутривенно вводили флекаинид (2 мг/кг болюс, 1,5 мг/кг в течение 1 ч, затем 0,25 мг/кг в час на протяжении 15 ч). Позднее флекаинид давали внутрь по 200 мг 2 раза в день.

Через 65 ч вновь наблюдался рецидив аритмии, в связи с чем внутривенно был введен флекаинид (2 мг/кг болюс, затем 0,25 мг/кг в час). Аритмию удалось купировать. Однако спустя 8 ч у больного появились дизартрия и зрительные галлюцинации. Из-за появления побочных эффектов при возобновлении аритмии флекаинид был заменен дизопирамидом (внутривенно + внутрь). Содержание флекаинида в сыворотке крови более чем в 2 раза превышало терапевтическую норму. После отмены флекаинида побочные явления регрессировали в течение 10 ч. Уровень мочевины в крови был 7,6 ммоль/л на 14-й день заболевания, а во время развития побочных эффектов 19,2 ммоль/л. Содержание билирубина плазмы увеличилось с 22 до 60 ммоль/л в день появления побочных реакций и снизилось до 17 ммоль/л через 24 ч после отмены флекаинида. Активность щелочной фосфатазы в сыворотке возросла с 102 до 260 ЕД/л, а затем снизилась до 186 ЕД/л.

Флекаинид быстро и хорошо всасывается после приема внутрь, метаболизируется печенью и выводится с мочой. Почти 50% препарата выделяются в неизмененном состоянии почками. Период полужизни лекарства длительный (12-27 ч), а у больных со сниженной функцией почек он увеличивается. Последним обстоятельством можно объяснить развитие токсических явлений в приведенном наблюдении.

Частота побочного действия на флекаинид составляет 15-20%. Оно включает появление затуманенного зрения, тремора, головокружения, утомляемости, тошноты и запора.

Авторы полагают, что значительное количество флекаинида проникает через гематоэнцефалический барьер, и, если уровень его в крови высокий, то препарат может вызывать, как в приведенном наблюдении, дизартрию и зрительные галлюцинации. Подобные осложнения описаны при применении токаида и лигнокаина. Динамика показателей концентрации билирубина в течение терапии флекаинидом также позволяет заподозрить наличие у препарата гепатотоксического действия.

В связи с возможным парадоксальным проаритмическим эффектом флекаинида авторы считают, что в течение лечения препаратом необходимо строго следить за его уровнем в сыворотке крови и соответственно изменять дозы, особенно у лиц со сниженной функцией почек или печени. Библиография: 4 названия. — реф. И.С т а н к о в с к а я

48(2640). АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ И ОСТРЫЙ ЛЕЙКОЗ:
ВОЗМОЖНАЯ СВЯЗЬ С ТЕРАПИЕЙ СУЛИНДАКОМ

Kiyingi A., Robertson T.I., Green D.G. Aplastic Anemia and Acute Leukemia: A Possible Relationship with Sulindac Therapy? — Aust. N. Z. J. Med., 1985, 15, 4, 455-456 (англ.)

Больная 55 лет обратилась к врачу по поводу спонтанных кровоподтеков. При обследовании выявлено: Hb 106,0 г/л, тромбоцит. $56 \cdot 10^9/\text{л}$, л. $1,8 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $0,22 \cdot 10^9/\text{л}$, лимф. $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$. В течение 22 лет больная страдала ревматоидным артритом и получала различные анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства, включая фенилбутазон и индометацин. Препараты золота и пеницилламин никогда не применялись. За 3 нед до обращения к врачу она принимала сулиндак 400 мг/сут. За все годы болезни у больной отмечалась умеренная нейтропения, не изменявшаяся при лечении разными препаратами.

При исследовании костного мозга выявлены уменьшение клеточного состава, особенно миелоидного ряда, эритроидная ядерно-цитоплазматическая асинхрония и единичные атипичные незрелые лейкоциты. Содержание в сыворотке крови витамина B_{12} 130 пмоль/л (норма 140-600 пмоль/л), фолиевой кислоты 7 нмоль/л (норма > 7 нмоль/л), содержание фолатов в эритроцитах 303 нмоль/л (норма > 680 нмоль/л). Содержание в сыворотке крови ферритина 38 мкг/мл (норма у женщин 20-250 мкг/мл), железа 18 нмоль/л (норма у женщин 8-30 нмоль/л)

и трансферрина 2,5 г/л (норма 2-3,5 г/л).

Внутримышечное введение витамина B_{12} и прием фолиевой кислоты оказались неэффективными, в связи с чем было произведено переливание крови.

При повторном исследовании костного мозга спустя 4 мес выявлены увеличенное количество атипичных первичных лейкоцитов и появление миелобластов. Через 1 мес больная была госпитализирована для вскрытия абсцесса бедра. Гемограмма: Hb 83,0 г/л, тромбоцит. $35 \cdot 10^9$ /л, л. $2,1 \cdot 10^9$ /л, миелоц. $0,63 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилы $0,23 \cdot 10^9$ /л, лимф. $1,3 \cdot 10^9$ /л, бластные клетки $0,48 \cdot 10^9$ /л. При исследовании костного мозга поставлен диагноз острого миелоидного лейкоза.

Проводилось лечение флуоксациллином, цитозинарабинозидом в дозе 20 мг/м^2 (2 раза в день подкожно) в течение 42 дней. Осуществлялось переливание эритроцитарной и тромбоцитарной масс. Несмотря на лечение, состояние больной не улучшалось. Смерть наступила вследствие развития кровоизлияния в мозг. Вскрытие не производилось.

В приведенном наблюдении у больной в течение многих лет отмечалась нейтропения, связанная, по мнению авторов, с ревматоидным артритом, хотя селезенка никогда не была увеличена. Нейтропения в этом случае может рассматриваться как вариант легкой хронической идиопатической нейтропении или, вероятно, как затянувшееся прелейкозное состояние. Возникшие изменения по времени совпадают с назначением сулиндака: увеличилась нейтропения, усилилась степень гипоплазии костного мозга, приведшие быстро к острому миелоидному лейкозу.

В 1980 г. появилась публикация, автор которой сообщал о летальном исходе аплазии костного мозга после терапии сулиндаком. Позднее стали встречаться сообщения о развитии агранулоцитоза, тромбоцитопении и аплазии костного мозга.

В приведенном наблюдении предполагают, по мнению авторов, что резкое ухудшение кроветворения у больной с хронической нейтропенией неизвестной этиологии наступило после

применения лекарства, способного вызывать токсическое поражение костного мозга. Библиография: 5 названий. -
реф. И.С т а н к о в с к а я

49(2641). ОСТРАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ,
СВЯЗАННАЯ С ГЕПАРИНОМ

Arthur C.K., Grant S.J.B., Murray W.K. et al. Heparin-Associated Acute Adrenal Insufficiency. - Aust. N.Z.J.Med., 1985, 15, 4, 454-456 (англ.)

Надпочечниковая недостаточность, связанная с применением антикоагулянтов, - хорошо известное осложнение, однако ее связь с синдромом гепаринового тромбоза с тромбоцитопенией не выяснена.

Авторы наблюдали больную 62 лет со спонтанным илеофemorальным тромбозом. В течение лечения гепарином у нее развились тромбоцитопения и рецидивирующие тромбозы легочной артерии и яремной вены. Через 5 дней терапии гепарином у больной появились боли в животе и гипонатриемия, свидетельствующие о деструкции надпочечников и их недостаточности и подтвержденные затем пробой со стимуляцией синтетическим АКГГ. Была произведена диагностическая левосторонняя адреналэктомия в связи с выявленным при сканировании увеличением размера надпочечника. При гистологическом исследовании были обнаружены реканализированный тромб надпочечниковой вены и геморрагический инфаркт.

Количество тромбоцитов возросло до нормы в течение 48 ч после отмены гепарина; тромбозов в дальнейшем не наблюдалось.

Авторами проанализированы также ретроспективно 2 случая острой надпочечниковой недостаточности. В обоих случаях наблюдалась тромбоцитопения на фоне терапии гепарином, совместимая по времени с синдромом гепаринового тромбоза с тромбоцитопенией.

В последнее время участились случаи синдрома тромбоза и тромбоцитопении, связанного с терапией гепарином. Тромбозы могут возникать в разных кровеносных сосудах. Авторы предполагают, что в некоторых случаях деструкция надпочечников обусловлена этим синдромом и вызывается тромботическим инфарктом надпочечника со вторичным кровоизлиянием. Даже в случаях кровоизлияний в надпочечник, связанных с терапией антикоагулянтами, находят тромбозы центральной надпочечниковой вены. Парадоксальные тромбозы на фоне терапии антикоагулянтами являются отличительной чертой синдрома тромбоза с тромбоцитопенией, связанного с применением гепарина. По мнению авторов, он является причиной кровоизлияния в надпочечники (вторично по отношению к тромбозу вены и инфаркту) во многих случаях терапии гепарином.

Диагностика острой надпочечниковой недостаточности трудна из-за многообразия клинических проявлений. Благоприятный исход при этом редкий и зависит от ранней диагностики осложнения. О возможности возникновения надпочечниковой недостаточности у всех больных, получающих гепарин, следует не забывать и особенно в тех случаях, если у них появляются боли в животе, гипотония и гипонатриемия (этиология — синдром гепаринового тромбоза с тромбоцитопенией). Наличие тромбоцитопении и парадоксального тромбоза позволяет заподозрить этот синдром. Различные тесты *in vitro* на определение антител против тромбоцитов (такие, как агрегометрия тромбоцитов) не имеют 100% чувствительности и не свидетельствуют при отрицательном результате об отсутствии синдрома гепаринового тромбоза с тромбоцитопенией, если имеются клинические его проявления. Библиография: 6 названий. — реф. И.С т а н к о в с к а я

50(2642). ИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ ПНЕВМОНИЯ, ВЫЗВАННАЯ
АМИОДАРОНОМ

Ducoloné A., Vandevenne A., Sage T., Warter A.
Pneumopathie interstitielle à l'amiodarone. -
Rev. méd. Intern., 1985, 6, 5, 591-592 (фр.)

Диффузная интерстициальная пневмония является тяжелым осложнением лечения амиодароном (кордароном). Представлено собственное наблюдение возникновения такого осложнения, закончившегося смертью.

Больной 61 года госпитализирован по поводу одышки. Из анамнеза: больной страдал хроническим бронхитом; по поводу ишемической кардиопатии в течение 5 лет лечился амиодароном (200 мг/сут по 5 дней в неделю). При поступлении в больницу у больного отмечены общая слабость, температура $37,2^{\circ}\text{C}$, при аускультации прослушивались крепитирующие, диффузные хрипы. При рентгенографии грудной клетки выявлены диффузные узелковые очаги затемнения с преобладанием в двух верхних долях и картина, обычная для альвеолита в подмышечном участке справа. У больного развились признаки левожелудочковой недостаточности (терапия препаратами дигиталиса и диуретиками была неэффективна). При бронхоретроскопии в промывных водах патологической флоры не выявлено. Неэффективность антибиотикотерапии широкого спектра действия авторы объясняют развитием осложнения (диффузной интерстициальной пневмонии) вследствие лечения амиодароном. Несмотря на прекращение лечения амиодароном, больной умер в результате недостаточности дыхательной системы.

При биопсии легочной ткани выявлена картина интерстициальной пневмонии с альвеолярным инфильтратом, содержащим лимфоциты и плазмциты.

В этом наблюдении рентгенологическая картина амиодаронового осложнения характеризовалась поражением одного легкого в отличие от обычной двусторонней патологии легких, развивающейся при лечении амиодароном.

Вероятность развития диффузных пневмоний при лечении амиодароном, по данным литературы, составляет около 50%. В связи с этим перед началом лечения амиодароном необходимо провести пульмонологическое исследование с обязательной рентгеноскопией грудной клетки и исследованием функции дыхания. - реф. Р.Ш и ф р и н а

51(2643). ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ, СВЯЗАННЫЕ С ТЕРАПИЕЙ
ГОРМОНАЛЬНЫМИ КОНТРАЦЕПТИВАМИ

Damme B. Van, Desmet V.J. Liver Tumours Associated with Contraceptive Hormonal Treatment. - Acta gastroent. belg., 1985, 48, 4, 404-409 (англ.)

Впервые связь между приемом оральных контрацептивов (ОК) и возникновением опухоли печени была установлена в 1973 г. Многочисленные наблюдения показали, что опухоли индуцируются ОК, содержащими не только эстрогены и прогестагены, но и анаболические стероиды и андрогены.

Стероидные гормоны свободно проходят в цитоплазму клеток-мишеней, где связываются со специфическими рецепторами, изменяя стереохимическую конфигурацию этих рецепторов. Комбинация протеинрецептор - гормон в сильной степени влияет на ДНК в ядрах клеток, что приводит к увеличению синтеза специфических протеинов клеток. Синтезированные протеины в основном являются транспортными протеинами, такими, как коэрулоплазмин, трансферрин и связывающие протеины для тироксина, кортизола, альдостерона. Кроме того, увеличивается синтез протеинов, влияющих на процесс коагуляции, таких, как фактор УП и X, а также глутаминтранспептидазы и лейциламинопептидазы. Синтез этих протеинов сопровождается увеличением циркуляции фосфолипидов и триглицеридов. Изменения выработки липидов и их ассимиляция в клеточных мембранах ведут к холестатическому эффекту, наблюдаемому у некоторых беременных женщин. У беременных

женщин, потреблявших ОК, увеличивается частота сосудистых поражений, патогенез которых неясен. В венах печени иногда появляется облитерирующая пролиферация внутренней оболочки, что ведет к тромбозу основных венозных сосудов печени (синдром Будды-Хиари) или к прогрессирующему затруднению прохождения венозной крови (венозная окклюзия). Проплиферация внутренней оболочки артерий может быть причиной местной гиперплазии узлов.

Процесс формирования опухоли комплексный, и пока не ясно, как ОК и другие стероидные гормоны влияют на процесс опухолеобразования. Возможно, изменение метаболизма или экскреция потенциальных белковых канцерогенов может увеличить мутационные возможности клеток печени, а изменение среды под воздействием ОК может способствовать росту опухолевых клеток. В эксперименте эстрогены и диэтилнитрозамин являются канцерогенами для печени. В связи с применением ОК описано несколько типов новообразований. Большинство из них доброкачественные.

Гепатоцеллюлярная аденома (ГЦА)

Взаимосвязь между приемом ОК и появлением ГЦА была впервые установлена в 1973 г., причем отмечается прямая зависимость между продолжительностью получения ОК и образованием опухоли. У женщин старшего возраста эта зависимость выражена в меньшей степени, но частота образования опухолей выше. По размеру опухоли весьма различны, бывают капсулированными и некапсулированными, желтого или светло-коричневого цвета. Иногда образуется несколько некапсулированных опухолей. При гистологическом исследовании ГЦА видны нормальные гепатоциты, окруженные неравномерными участками псевдоцист, которые могут содержать желчь. Цитоплазма клеток часто бледного цвета благодаря присутствию гликогена. В области опухоли порталный тракт редуцирован или отсутствует, а у сосудов имеются утолщенные стенки, окруженные фиброзной тканью.

Имеются сообщения о спонтанной регрессии опухоли

после отмены ОК, хотя это не является правилом.

При дальнейшей терапии ОК или наступлении беременности в большей степени увеличивается риск осложнений (кровотечения, разрыв опухоли).

Местная узелковая гиперплазия (МУГ)

Местная узелковая гиперплазия часто диагностируется как у женщин, так и у мужчин. Она характеризуется наличием центрального рубца, окруженного узелковыми образованиями, состоящими из клеток ткани печени. Иногда размер рубца может быть маленьким, а в паренхиме узлов могут наблюдаться участки некроза и геморрагии. При менее активных формах вокруг хорошо выраженного рубца узелки содержат разросшуюся ткань желчных протоков. При гистологическом исследовании МУГ видны участки макронодулярного цирроза низкой активности. Ткань пересечена фиброзными перегородками, строго отличающимися от окружающих клеток печени. В некоторых перегородках обнаруживаются пролиферативные желчные протоки с заметными воспалительными инфильтратами.

Карцинома клеток печени (ККП)

ККП в молодом возрасте встречается крайне редко. Отчетливой связи между приемом ОК и возникновением ККП не установлено. Не было отмечено и значительного увеличения количества случаев ККП после внедрения в практику ОК. Не обнаружено также зависимости между длительностью применения ОК и возникновением ККП. Имеются сообщения о перерождении МУГ в ККП. По данным литературы, при лечении диэтилstilбэстролом рака предстательной железы у пожилых мужчин отмечены случаи возникновения ККП.

Таким образом, установлена зависимость между возникновением доброкачественных новообразований в печени людей и приемом ОК. Наличие связи между появлением злокачественных опухолей печени и применением ОК пока в достаточной

степени не установлено. Библиография: 28 названий.
реф. Т.Ф и л и п п е н к о

52(2644). АГРАНУЛОЦИТОЗ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ. ОБСУЖДЕНИЕ РОЛИ МЕТРОНИДАЗОЛА
В РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕНИЯ

Martin C., Dupertl A., Saux P., Brioche M.I., Gou-
in F. Agranulocytose d'origine médicamenteuse. Dis-
cussion de la responsabilité du métronidazole. -
Ann. Fr. Anesth. Réanim., 1985, 4, 6, 521-523
(фр.)

Вопрос об этиологической роли лекарств в развитии
лекарственного осложнения в условиях политерапии всегда
труден. Исчезновение побочной реакции вслед за отменой
одного из лекарств является одним из аргументов, свиде-
тельствующих о причинной связи данного лекарства с этой
побочной реакцией. Согласно данным литературы, у больных,
получающих метронидазол, редко возникают побочные реакции
и осложнения.

Представлено наблюдение развития у больного острого
агранулоцитоза, регрессировавшего после отмены метронида-
зола на фоне продолжения многочисленного медикаментозного
лечения.

Мужчина 54 лет по поводу болезни Гийена - Барре (ин-
фекционного радикулоневрита) поступил в реанимационное от-
деление вследствие дыхательной недостаточности, обуслов-
ленной квадриплегией. В результате реанимационных мероприя-
тий (трахеотомия, искусственная вентиляция легких) разви-
лась бронхолегочная инфекция. Было начато лечение, вклю-
чающее цефамандол (кефандол) по 1,5 г 2 раза в день и
метронидазол по 0,5 г 2 раза в день. В крови выделена си-
негнойная палочка. Был назначен гентамицин по 75 мг 3 ра-
за в день, колистин (нолимицин) по 1 000 000 ЕД 3 раза
в день. Несмотря на лечение, у больного развился септичес-

кий шок. Были назначены левопед и добутамин (добитрекс). На высоте септического шока в крови обнаружена лейкопения. Миелограмма подтвердила поражение клеток - родоначальников гранулоцитарного ростка. Метронидазол был отменен и назначен цефотаксим (клафоран) по 2 г 2 раза в день в сочетании с колистином и амикацином. После отмены метронидазола в течение 3 дней число лейкоцитов в крови нормализовалось. Миелограмма в дальнейшем свидетельствовала о полном восстановлении гранулоцитарной линии (табл.). Кроме антибактериальной терапии, больной получал следующие препараты: гепарин (175 мг/сут), панкурониум бромид (павулон) (48 мг/сут), фенотеридин (24 мг/сут), инсулин (45-80 ЕД/сут), витамины (лароскорбин, бекозим, бецилан). Несмотря на нормализацию картины крови, больной умер от поливисцеральной недостаточности: легочного фиброза, недостаточности почки и печени.

Бронхит у больного был вызван синегнойной палочкой, которая оказалась устойчивой к ассоциации колистин-амикацин и гентамицину.

Немедикаментозная причина возникшего агранулоцитоза маловероятна, так как не было выявлено клинических и параклинических симптомов вирусной или бактериальной этиологии. Нейтропения, наблюдаемая при тифе, бруцеллезе, туберкулезе, не сопровождается аномалией гранулоцитарного ростка, как это было в описанном выше случае.

Колистин, амикацин и цефотаксим *a priori* не могут рассматриваться как причина агранулоцитоза, так как их назначили уже во время развития агранулоцитоза и на их фоне агранулоцитоз регрессировал.

Роль гентамицина в развитии агранулоцитоза в данном случае спорна. Этот препарат был отменен в день, когда наблюдалась лишь небольшая лейкопения. Возможно, что все же терапия гентамицином оказала угнетающее влияние на гранулоцитоз. Метронидазол, по мнению авторов, является одной из наиболее вероятных причин развития агранулоцитоза.

Лечение антибиотиками и данные гемограммы
во время развития агранулоцитоза

Антибиотик	Дата исследования						
	17.07	18.07	19.07	22.07	23.07	24.07	26.07
Метронидазол							
Гентамицин							
Колистин							
Амикацин							
Цефотаксим							
Лейкоциты ($\cdot 10^9/\text{л}$)	15,2	16,1	9,6	2,4	1,2	2,1	10,1
Лейкоцитарная формула (%):							
нейтрофилы	83	73	84	-	2	7	65
лимфоциты	13	21	12	-	95	78	12
Абсолютное число нейтрофилов	12 616	11 753	8064	-	24	147	6565
Тромбоциты ($\cdot 10^9/\text{л}$)	216,0	227,0	185,0	203,0	200,0	140,0	160,0
Эритроциты ($\cdot 10^{12}/\text{л}$)	3,37	3,39	3,14	3,08	3,38	2,84	3,61

В литературе описаны случаи транзиторных нейтропений при длительном курсе лечения метронидазолом. Возникновение аплазии костного мозга вследствие лечения метронидазолом - чрезвычайно редкое осложнение (1,9% случаев). В данном случае наблюдалась быстрая нормализация картины крови после отмены метронидазола. Одним из возможных механизмов развития метронидазоловых нейтропений является иммуноаллергический механизм с гиперсенситизацией по цитотоксическому типу (II тип реакций по классификации, предложенный Gell и Coombs).

О прямом токсическом действии на костномозговое кроветворение метронидазола нигде не сообщается. Данное наблюдение свидетельствует об опасности полипрогмазии. Библиография: 10 названий. - реф. Р.Ш и ф р и н а

53(2645). НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА И ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Adams D.H., Michael J., Bacon P.A., Howie A.J., McConkey B., Adu D. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs and Renal Failure. - Lancet, 1986, I, 8472, 57-59 (англ.)

Нестероидные противовоспалительные препараты действуют как ингибиторы циклооксигеназы и вследствие этого подавляют синтез простагландинов и тромбоксана в почках. Острая почечная недостаточность может проявляться снижением перфузионной способности почек, острым трубчатым некрозом или острым интерстициальным нефритом. Первые две патологии, по-видимому, обусловлены недостаточностью простагландинов и связанным с этим сужением сосудов почек при высоком уровне ангиотензина и катехоламинов, что приводит к гиповолемии, гипотензии и сердечной недостаточности. В эксперименте многие противовоспалительные нестероидные средства вызывают некроз сосочков почек. Имеется также несколько сообщений о возникновении подобного осложнения при лечении этими препаратами больных в условиях клиник. О тяжелых хронических поражениях

почек, вызванных противовоспалительными средствами, до сих пор в литературе не сообщалось.

Авторы наблюдали за период 1982-1985 гг. 17 случаев поражения почек у больных, принимающих противовоспалительные нестероидные препараты. У всех больных было проведено ультразвуковое исследование почек или выполнена внутривенная урография, у большинства больных осуществлена биопсия почек. У 7 больных в возрасте 42-77 лет, принимавших длительное время (18,5 мес) различные противовоспалительные препараты (кетопрофен, фенбуфен, напроксен, мефенамовая кислота, фенпрофен) по поводу остеоартрита и ревматоидного артрита, развилась острая почечная недостаточность. У 4 из них выявлено поражение почечных канальцев и у 3 - интерстициальный нефрит. У одного из них были одновременно гломерулонефрит и поражение почечных канальцев. После отмены противовоспалительной терапии у всех больных почечная патология исчезла.

У 4 больных, страдающих ревматоидным артритом и склеродермой и получавших в течение длительного времени терапию нестероидными противовоспалительными средствами (пироксикам, напроксен, ибупрофен, фенилбутазон и ацетилсалициловая кислота), выявлено при очередном обследовании наличие небольшой протеинурии или нарушение почечной функции. У одного из них почечная патология наблюдалась трижды после проведения противовоспалительной терапии пироксикамом, напроксеном и азопропазоном через 2-12 нед после начала терапии. Следует отметить, что у этого больного в анамнезе отмечалась почечная патология. У всех 4 больных после отмены противовоспалительных средств функциональные нарушения почек быстро исчезали.

У 6 больных на фоне терапии противовоспалительными нестероидными препаратами развилась тяжелая хроническая почечная недостаточность, до сих пор не встречавшаяся и описанная авторами впервые. Из приведенной ниже таблицы видно, что у 5 больных развился интерстициальный фиброз и у 1 больного - некроз сосочков. Клиническая картина

Тяжелая хроническая почечная недостаточность после терапии
нестероидными противовоспалительными средствами

№	Пол	Воз- раст, годы	Основное заболевание	Нестероидные противовоспалитель- ные средства (про- должительность те- рапии)	Гистология почек	Сывороточный креа- тинин, мкмоль/л при поступ-: при вы- лении : писке	
1	Мужч.	60	Серонегативный артрит, гипертония, ишемия серд- ца	Фторбипрофен (3 нед), диклофенак (3 мес)	Обширный интер- стициальный фиб- роз	1249	954
2	"	63	Ревматоидный артрит, почечнокаменная болезнь	Напроксен (5 лет)	Частичный интер- стициальный фиброз	471	432
3	"	60	Серонегативный артрит, гипертония	То же	Обширный интер- стициальный фиб- роз	368	338
4	"	70	Остеоартрит	Напроксен, ибупро- фен (18 мес)	Частичный интер- стициальный фиб- роз	464	540
5	"	64	Ревматоидный артрит, пузырно-мочеточнико- вый рефлюкс	Фенилбутазон, на- проксен, индомета- цин (2 года)	То же	721	215
6	Жен.	72	Серонегативный артрит	Пироксикам (2 года)	Биопсия не сделана, внутривенная уро- графия показала некроз сосочков	215	230

почечной патологии аналогична нефропатии, вызванной длительным применением анальгетиков, хотя ни один из 6 больных анальгетики не принимал. Больной № I принимал противовоспалительные средства сравнительно недолго, и биопсия почек, сделанная через месяц после начала терапии, показала острый интерстициальный нефрит, который в дальнейшем перешел в фиброз интерстиция. Остальные больные принимали противовоспалительные средства от 18 мес до 10 лет, причем все были пожилого возраста и в основном мужчины. По мнению авторов, причинами осложнения были снижение скорости клубочковой фильтрации и большая зависимость кровотока через почки от интактной простагландиновой системы в пожилом возрасте. Четверо принимали напроксен и пироксикам. У этих препаратов более длительный период полураспада, поэтому они вызывают более тяжелые почечные осложнения, чем препараты с коротким периодом полураспада (ибупрофен, индометацин).

В связи с широким применением нестероидных противовоспалительных средств в медицинской практике риск возникновения нефротоксических реакций возрастает, особенно у людей пожилого возраста. Поэтому при появлении у больного почечной недостаточности неясной этиологии следует выяснить, не проводилась ли им ранее терапия нестероидными противовоспалительными препаратами. Библиография: 18 названий. - реф. Т.Ф и л и п п е н к о

54(2646). ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ СУЛИНДАКА. ЭФФЕКТЫ
ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Wood L.J., Mundo F., Searle J., Powell L.W. Sulindac Hepatotoxicity: Effects of Acute and Chronic Exposure. - Aust. N. Z. J. Med., 1985, 15, 4, 397-401 (англ.)

Сулиндак широко используется при лечении ревматических заболеваний. По сравнению с другими нестероидными противовоспалительными средствами он реже дает побочные реак-

ции. В основном это желудочно-кишечные кровотечения. Имеется несколько сообщений о тяжелых реакциях печени при терапии сулиндаком. За период с января 1980 г. по июнь 1984 г. в Австралии Консультативным комитетом по побочному действию лекарств получено 13 сообщений о возникновении желтухи и еще 16 сообщений о нарушениях печеночных функциональных тестов в результате терапии сулиндаком. Авторы приводят описание 3 случаев гепатотоксичности сулиндака с гистологическими исследованиями печени, проведенными в острой фазе, после хронической экспозиции и на стадии выздоровления.

Случай № 1. Женщине 57 лет по поводу заболевания соединительной ткани был назначен сулиндак (200 мг/сут). В анамнезе никаких нарушений со стороны печени не наблюдалось; биохимические тесты печени были в норме. Через 16 дней у нее заболело горло, появилась зудящая сыпь с отеком конечностей и глаз. Через 3 дня повысилась температура ($39,8^{\circ}\text{C}$), сопровождаемая ночными кошмарами, недомоганием, тошнотой и рвотой. При поступлении в клинику у больной отмечены генерализованная пятнистая сыпь, диффузный фарингит, а также лимфопения и тромбоцитопения. Выявлено снижение содержания сывороточного альбумина и увеличение активности щелочной фосфатазы и аспартаттрансаминазы сыворотки крови. Гистологическое исследование биопсийного материала печени показало нормальное строение печени с признаками фокальных воспалительных изменений в дольках, скоплением макрофагов в центральной лобулярной области и значительными изменениями в морфологии ядер гепатоцитов. Ядра были разного размера, часто встречались бинуклеарные клетки и множество внутриядерных вакуолей.

Сулиндак был отменен (больная получала препарат 4 дня), и в течение 1 сут состояние больной нормализовалось. Через неделю функциональные показатели печени вернулись к норме. По поводу основного заболевания больная с успехом стала получать ацетилсалициловую кислоту и напроксен.

Случай № 2. Мужчина 67 лет ранее по поводу болей в пояс-

нице в течение 19 лет применял индометацин и напроксен. Из-за сильных болей в области шеи начал применять сулиндак по 200 мг/сут. Через 27 дней появились сыпь и зуд, сначала на руках, затем по всему телу. В дальнейшем при обследовании была выявлена почечная недостаточность (креатинин 0,44 ммоль/л, щелочная фосфатаза 474 ЕД/л). Поставлен диагноз почечной остеодистрофии. Больному назначили аллопуринол, но на фоне этой терапии активность щелочной фосфатазы возросла до 545 ЕД/л. Кроме того, наблюдалось заметное увеличение содержания сывороточного билирубина и гамма-глутамилтранспептидазы, что указывало на гепатит. Аллопуринол был отменен, но биохимические показатели свидетельствовали о продолжающемся патологическом процессе. Больной жаловался на общую слабость, зуд, сыпь, снижение массы тела и анорексию.

При обследовании гепатоспленомегалии или асцита не обнаружено. Признаков вирусного гепатита также не найдено. Гистологическое исследование биопсийного материала печени выявило нормальное дольчатое строение печени с небольшим расширением портального тракта и эозинофильными инфильтратами. Морфология ядер гепатоцитов носила изменчивый характер с разной степенью вакуолизации. Сулиндак был отменен, и через 2 нед зуд исчез, биохимические показатели нормализовались.

Случай № 3. Женщине 42 лет был назначен сулиндак по поводу хронических болей в пояснице. Через 22 дня у нее появились рвота, тошнота, потеря аппетита, общая слабость и эритематозные высыпания на ногах. В анамнезе в семье и у самой больной никаких нарушений со стороны печени не наблюдалось. Сулиндак был отменен и в течение 2 дней состояние больной и биохимические показатели печени нормализовались. Гистологическое исследование биоптата печени, проведенное через 10 нед после отмены сулиндака, показало нормальное строение печени, но гепатоциты были несколько утолщены и наблюдались двуядерные клетки. Начиная с 1979 г., в печати появилось 12 сообщений о гепатите, вызванном терапией сулин-

даком. Во всех случаях отмена препарата приводила к быстрой нормализации симптоматики.

При биопсии печени у всех больных наблюдались нарушения в строении ядер гепатоцитов с разной степенью вакуолизации. Часто наблюдались двуядерные клетки. На основании анализа всех известных случаев гепатита после терапии сулиндаком выявлено, что реакция не зависит от возраста, пола, сопутствующих ревматоидных заболеваний, а также от ранее принимаемых нестероидных противовоспалительных средств. Отсутствие побочных реакций на другие препараты, применяемые в ревматологии, не исключает возникновения реакции на сулиндак. Обычно реакция проявляется при дозировках 200-400 мг/сут и через неделю - месяц после начала терапии. Симптоматика включает анорексию, тошноту, рвоту, общую слабость, повышение температуры тела и признаки желтухи. Часто возникает генерализованная сыпь. В 4 случаях наблюдались лейкопения и лимфопения и в 2 случаях - тромбоцитопения. Биохимические показатели состояния ферментов печени указывают на картину гепатоцеллюлярную/холестатическую реакцию. Уровень сывороточного альбумина обычно снижен, и в тяжелых случаях наблюдается увеличение протромбинового времени. Симптоматика быстро исчезает после отмены препарата (обычно в течение 3 нед), хотя изменение активности ферментов печени может наблюдаться в течение нескольких месяцев. Повторное применение сулиндака может привести к угрожающему жизни состоянию с острой гипотонией, олигурией. Поэтому если существует подозрение на токсичность сулиндака, препарат должен быть немедленно отменен и никогда больше не назначаться. По своей природе эту реакцию можно расценить как идиосинкразию. Частота ее составляет менее 0,1% от всех больных, получающих сулиндак. Библиография: 20 названий. -

реф. Т.Ф и л и п п е н к о

С о д е р ж а н и е

55(2647).	Острые гиперчувствительные реакции на парацетамол.....	I
56(2648).	Необычная лекарственная реакция, вызванная нитрофурантоином.....	3
57(2649).	Клинические и фармакокинетические признаки угрожающего жизни взаимодействия между метотрексатом и кетопрофеном....	6
58(2650).	Клеточная опухоль яичка после лечения кломифеном бесплодия.....	8
59(2651).	Тромбоз мезентериальных вен, связанный с применением эстрогенов для лечения карциномы простаты.....	II
60(2652).	Тромбоцитопения, вызванная гепарином..	I3
61(2653).	Побочное действие фармакотерапии в педиатрии.....	I5

Ответственные за выпуск
А.С. ЛОПАТИН, А.А. КУЛЫГИНА

Редактор Т.А.Серебряная

Корректор Т.Ю.Литвак

Подписано к печати 26.08.86.

Форм.бум. 60x84/16.

Офсетная печать. Печ.л. I,25; усл.л. I,16; уч.-изд.л. 0,91.

Тираж 27 635 экз. Публикаций 7.

Заказ № 802.

Издание Всесоюзного научно-исследовательского института медицинской и медико-технической информации

Адрес: Министерства здравоохранения СССР
109240. Москва, Ж-240, Москворецкая набережная, 2а.

Отпечатано в ПК ВНИИМИ.
ский пер., 5.

119285. Москва, 2-й Мосфильмов-

Министерство здравоохранения СССР
ВСЕСОЮЗНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
МЕДИЦИНСКОЙ И МЕДИКО-ТЕХНИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Экспресс-информация

Выпуск 8

Москва 1986

Издается с 1968 г.

Выходит ежемесячно

55(2647). ОСТРЫЕ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ НА ПАРАЦЕТАМОЛ

Stricker B.H., Meyboom R.H. Acute Hypersensitivity
Reactions to Paracetamol. - Brit. med. J., 1985, 291,
6500, 938-939 (англ.)

Считается, что аллергические реакции на парацетамол относятся к редким осложнениям. Тем не менее описаны гиперчувствительные реакции в виде анафилактических и анафилактоидных реакций на препараты, содержащие один парацетамол и в комбинации с кофеином.

Авторы приводят описание 5 наблюдений, о которых было сообщено в Нидерландский центр по контролю побочных эффектов препаратов, а также анализируют 44 случая, зарегистрированные аналогичным центром ВОЗ.

Случаи, зарегистрированные в Нидерландах

Сводные данные о 5 случаях гиперчувствительных реакций на парацетамол суммированы в таблице.

№	Возраст и пол	Лекарства и доза	Побочные реакции	Временной интервал	Повторное назначение
1.	36 М	Парацетамол 500 мг Кофеин - 50 мг	Бронхоспазм, уртикарии, гипотензия + тахикардия	1 ч	Не было
2.	26 М	Парацетамол - 1 г Кофеин - 50 мг	Коллапс, уртикарии	40 мин	Не было
3.	54 Ж	Парацетамол - 500 мг Кофеин - 50 мг	Уртикарии, бронхоспазм	1 ч	Не было
4.	67 Ж	Парацетамол - 500 мг	Уртикарии, отек Квинке	15 мин	Не было
5.	43 Ж	Парацетамол - 500 мг	Тяжелый бронхоспазм	1 ч	+

Все больные принимали парацетамол по поводу головной боли или миалгии. Исход осложнений у всех больных был благоприятный. Больной № 2 ранее получал парацетамол и каких-либо реакций на него отмечено не было. Больной № 3 ранее пользовался фенилбутазоном или оксифенбутазоном, которые он хорошо переносил. Ни один из больных не отмечал непереносимости кофеина.

Случаи, зарегистрированные в центре ВОЗ

К июлю 1984 г. центром ВОЗ было получено 50 сообщений о гиперчувствительных реакциях на парацетамол. В большинстве случаев реакции возникали через час от момента приема препарата. Клинические осложнения проявлялись признаками анафилактического шока (2 случая), анафилактических и аллергических реакций.

Симптомы кожных реакций включали эритематозные и макулопапулезные сыпи (12), уртикарии (18), покраснение (1), ангиоотек (8). Побочные реакции со стороны легких характеризовались диспноэ или бронхоспазмом. Отмечены также реакции со стороны сердечно-сосудистой системы в виде гипотензии, циркуляторной недостаточности, коллапса, загрудинных болей.

Таким образом, клинические данные свидетельствуют о том, что парацетамол может вызывать острые гиперчувствительные реакции. Не исключено, что в отдельных случаях в реализации аллергических реакций участвуют экспиенты. Механизм их развития точно не установлен.

При назначении больным данного препарата необходимо учитывать возможность возникновения серьезных гиперчувствительных реакций. Библиография: 5 названий. — реф. А.А с т а — х о в а

56(2648). НЕОБЫЧНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ РЕАКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ НИТРОФУРАНТОИНОМ

Chapman J.A. An Unusual Nitrofurantoin-Induced Drug Reaction. — Ann. Allergy, 1986, 56, 1, 16-18 (англ.)

Анализ 921 побочной реакции на нитрофурантоин позволил классифицировать их на 2 большие группы: острые легочные реакции (43%) и аллергические реакции (42%). В группу "прочие" вошли: хронические интерстициальные пневмонии (5%), поражения печени (6%), дискразии крови (2%) и нейропатии (2%). Риск их развития увеличивается с возрастом и он выше у женщин. В литературе имеются единичные сообщения о красноволчаночном синдроме в сочетании с острыми легочными реакциями вследствие лечения нитрофурантоином. Авторы приводят описание случая развития этого осложнения без сопутствующей легочной патологии, но в комбинации с многоформной эритемой.

Больная 66 лет поступила в стационар с жалобами на кожные высыпания, которые беспокоили ее уже в течение 6 нед. В анамнезе у больной отмечена хроническая инфекция мочевого тракта и сужение уретры вследствие вагинальной гистерэктомии, произведенной 20 лет назад. Эти осложнения и заболевания явились основанием для проведения периодического расширения уретры и назначения нитрофурантоина интермиттирующими курсами (в течение последних 8 лет). У больной зарегистрированы в прошлом реакции в виде сыпей на пенициллин и сульфаниламиды.

В период предыдущей госпитализации больная предъявляла жалобы на артралгии, миалгии и общую слабость. У нее была выявлена гипокалиемия, которую связали с приемом спиронолактона и гидрокортизона, назначенных по поводу гипертонии. Поскольку в крови больной определялись противоядерные антитела, содержание γ -глобулина было повышено, ревматоидный фактор положителен, заподозрили красную волчанку. В связи с этим был назначен преднизон в суточной дозе 40 мг и элексир хлорида калия. Состояние больной улучшилось, и она была выписана домой. Через день после выписки из стационара у нее повысилась температура, появились дизурические расстройства: больная вновь была госпитализирована. По поводу обнаруженных мочевой инфекции (*Escherichia coli*) и стриктуры мочеоточника она стала получать доксициклин в суточной дозе 50 мг. Последующие курсы лечения включали снова нитрофурантоин.

За 6 нед до повторной госпитализации у больной появилась отек лица. В этот период она получала гидроксизин по 10 мг 3 раза в день, нитрофурантоин по 50 мг 2 раза в день, спиронолактон с гидрохлортиазидом ежедневно по 25 мг/сут и на ночь по 2 мг лоразепама. Сама больная настаивала на связи развития осложнения с приемом нитрофурантоина и по этой причине просила его отменить. Несмотря на отмену всех лекарств у нее развилась типичная многоформная эритема, которая подтверждалась данными биопсии кожи.

Во время пребывания в стационаре у больной отмечались

следующие симптомы: болезненность в мышцах и во рту, генерализованная слабость, боли в суставах, локальная алопеция. Был назначен преднизон в суточной дозе 40 мг, которую в течение нескольких недель постепенно снижали. Полость рта стали обрабатывать суспензией нистатина из-за появившейся грибковой инфекции в трахее, кожу - бетаметазоновой мазью. По поводу инфекции мочевого пузыря назначена налидиксовая кислота. Предпринятая терапия способствовала улучшению состояния больной. Вновь снова были назначены спиронолактон и гидрохлортиазид, на фоне которых не наблюдали возврата симптомов осложнения.

Поскольку больная в течение многих лет находилась на интермиттирующих курсах терапии нитрофурантоином, последний авторы расценили как наиболее вероятный этиологический фактор развития красноволчаночного синдрома.

Авторы отмечают, что причиной многоформной эритемы могут быть и другие препараты, такие, как сульфаниламиды, пенициллины, фенитоин, фенолфталеин и карбамазепин. Полагают, что в основе развития этого осложнения лежат иммунологические механизмы. У больных с многоформной эритемой обнаруживали циркулирующие иммунные комплексы и отложения иммуноглобулинов в местах повреждения.

Красная волчанка лекарственного происхождения имеет некоторые отличительные свойства от спонтанной формы заболевания. Например, при первой ремиссии наблюдаются повреждения почек и ограничена гетерогенность антиядерных антител, отсутствуют антитела к нативной ДНК и ядерной РНК и присутствуют антигистоновые антитела.

Ниже приводится перечень лекарств, для которых причинно-следственная связь их приема и развития системной красной волчанки (СКВ) достаточно документирована и недостаточно документирована.

Препараты, вызывающие СКВ:

Хлорпромазин
Гидралазин
Изониазид
Пенициллин

Фенитоин
Практолол
Прокаинамид
Сульфасалазин

Препараты, возможно вызывающие СКВ

Аминосалициловая кислота	Фенолфталеин
Барбитураты	Фенилбутазон
Карбамазепин	Примидон
Этосуксимид	Хинидин
Гризе офульвин	Стрептомицин
Мефенитоин	Сульфаоксазол
Пенициллины	Тиоурацил
Феналзин	Триметадион

Библиография: 21 название. - реф. А.А. О т а х о в а

57(2649). КЛИНИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ УГРОЖАЮЩЕГО ЖИЗНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ МЕТОТРЕКСАТОМ И КЕТОПРОФЕНОМ

Thyss A., Kubar J., Milano G., Namer M., Schneider M.
Clinical and Pharmacokinetic Evidence of a Life-Threatening Interaction between Methotrexate and Ketoprofen. - Lancet, 1986, I, 8475, 256-258 (англ.)

Для лечения различных злокачественных новообразований широко применяют большие дозы метотрексата (МТ). Токсичность таких доз МТ низкая, если лечение проводится на фоне адекватного щелачивания и снабжения фолиевой кислотой с учетом остаточных концентраций МТ в крови. Токсичность МТ увеличивается при одновременном назначении с салицилатами и сульфониламидами, вытесняющими МТ из связей с белками. Токсичность МТ увеличивается также при одновременном назначении с аминогликозидами и пробенецидом, которые изменяют почечный клиренс МТ. Авторы наблюдали 2 летальных исхода токсичности МТ у больных, принимающих одновременно кетопрофен. Для изучения взаимодействия МТ и кетопрофена авторы провели

ретроспективное исследование 118 курсов терапии большими дозами МТ 36 больных за последние 5 лет. Большие дозы назначались только больным с нормальной функцией почек. Токсичность МТ оценивалась согласно классификации ВОЗ. У 24 больных (104 курса) признаков токсичности не было, у 5 больных (5 курсов) были токсические проявления I-II степени, у 9 больных (9 курсов) - III-IV степени.

Анализ полученных данных показал, что наибольшие концентрации МТ в крови были у 3 больных, получавших одновременно кетопрофен. В результате у этих больных развились токсические осложнения, которые завершились летальным исходом. Это послужило основанием для ретроспективного исследования клинических и фармакологических данных у больных, получавших большие дозы МТ в течение последних 5 лет. Из 9 курсов с тяжелыми побочными реакциями в 4 случаях МТ принимался одновременно с кетопрофеном. Еще в одном случае больной принимал диклофенак, который подобно кетопрофену, является нестероидным противовоспалительным препаратом. Возникновение токсического действия не связано с применением больших доз МТ, так как применяемые дозы ($0,8-5 \text{ г/м}^2$) сравнимы с дозами, не вызывающими токсических явлений.

Анализ данных фармакокинетики показал, что одновременное назначение МТ и кетопрофена приводит к длительному и выраженному повышению в сыворотке уровней МТ. Изменений кинетики МТ или признаков токсичности препарата не выявлено, если кетопрофен давался не ранее 12 ч после окончания инфузии МТ в больших дозах.

Место взаимодействия этих лекарств определить трудно. В связи с тем, что связь МТ с белками низкая (50%), маловероятно, что вытеснение кетопрофеном МТ может изменить кинетику антиметаболита. Предполагается нарушение клиренса МТ. Биотрансформация МТ осуществляется в печени до 7-гидроксиметотрексата, который выводится в основном почками, которые являются вероятным местом взаимодействия. Свыше 50% дозы МТ выводится почками в течение первых 6-12 ч. Если это предположение правильно, становится понятным об-

ратное развитие токсических реакций у больного, принявшего кетопрофен через 12 ч после окончания инфузии МТ в большой дозе. В анализируемых авторами случаях отмечено повышение уровней креатинина в сыворотке на 75% после лечения. Однако связать нарушение функций почек с действием кетопрофена или больших доз МТ трудно. Имеются публикации, в которых показана роль больших доз МТ в патогенезе острого токсического поражения почек. Предполагается, что в приведенных наблюдениях под влиянием кетопрофена угнетается синтез почечных простагландинов, что приводит к снижению скорости почечного кровотока и уменьшению клиренса МТ.

В литературе описано взаимодействие МТ и индометацина.

Авторы считают, что возможно взаимодействие МТ и с другими нестероидными противовоспалительными средствами, широко используемыми для снятия болей у больных раком. Эти данные необходимо учитывать при назначении соответствующей терапии. Библиография: 13 названий. - реф. И.С т а н - н о в о к а я

58(2650). КЛЕТОЧНАЯ ОПУХОЛЬ ЯИЧКА ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ
КЛОМИФЕНОМ БЕСПЛОДИЯ

Nilsson A., Nilsson S. Testicular Germ Cell Tumors after Clomiphene Therapy for Subfertility. - J. Urol., 1985, 134, 3, 560-562 (англ.)

У мужчин с олиготератоспермией иногда для улучшения качества спермы применяют кломифена цитрат. Этот эстроген, согласно данным ряда исследователей, оказывает стимулирующее действие на функцию половых желез мужчин. Показано, что предопуховые изменения клеток могут быть выявлены в половых железах, неспособных к оплодотворению.

В работе обсуждается возможная связь между развитием

опухоли и средствами, стимулирующими функцию половых желез. Авторы приводят собственные наблюдения за двумя больными с опухолями яичек, которым была ранее проведена терапия кломифеном.

Наблюдение I. Больной 30 лет обратился к врачу по поводу первичной стерильности. При обследовании: вторичные половые признаки нормальные. Яички нормальных размеров и консистенции. Однако левое яичко немного меньше правого. В повторных спермограммах выявлена легкая олиготератоспермия, 30 млн. сперматозоидов в I мл, 30% — подвижны и 40% — морфологически нормальные. Уровни в сыворотке фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), тестостерона — нормальные. Правое яичко увеличилось спустя 9 мес интермиттирующей терапии кломифеном. К этому времени количество сперматозоидов увеличилось до 55 млн. в I мл., возросли уровни в сыворотке ФСГ, ЛГ и тестостерона, что указывало на эффективность лечения. Выявлено также повышение уровней в сыворотке хорионгонадотропина и альфа-фетопротейна.

Произведена правосторонняя орхиэктомия. При исследовании выявлено, что большая часть ткани яичка замещена опухолью. При гистологическом изучении обнаружено, что опухоль почти полностью вытеснила здоровую ткань. Опухоль представляла собой тератому, состоящую из крупных полиморфных клеток, большая часть которых недифференцирована. В части ткани яичка, не пораженной опухолью, найдены дегенеративные изменения без признаков сперматогенеза.

Наблюдение 2. Больной 31 года направлен на обследование по поводу олигоспермии. При осмотре яички нормальной величины и консистенции. Анамнез без особенностей. Исследование спермы (дважды) выявило тяжелую олиготератоспермию — 5 млн. сперматозоидов, 10% из них подвижны, 20% морфологически нормальные. Уровни в сыворотке ФСГ, ЛГ, тестостерона нормальные. После проведения интермиттирующего лечения кломифеном (25 мг/сут) в течение 6 мес выявлено увеличение количества сперматозоидов (до 60 млн. в I мл). Однако 70% спер-

матозоидов были еще измененными. Оплодотворение произошло через 6 мес терапии кломифеном и препарат был отменен. Уровни ФСГ, ЛГ, тестостерона указывали на эндокринный эффект лечения.

Больной обратился повторно спустя 21 мес из-за выраженного увеличения правого яичка. Сывороточные бета-человеческий хорионический гонадотропин и альфа-фетопротеин были нормальными. Произведена правосторонняя орхиэктомия: ткань правого яичка была замещена опухолью. По данным гистологического исследования, опухоль полностью заместила нормальную ткань и представляла собой семиному и тератому с большими полиморфными клетками, большинство из которых было недифференцировано.

Из 650 мужчин, леченных кломифеном, у 2 выявлено одностороннее увеличение яичек.

Предполагают, что рак яичек возникает в результате пролиферации зародышевых клеток. Крипторхизм с атрофией и бесплодием, вероятно, являются предрасполагающими к развитию опухолей яичка факторами. Имеется ряд работ, авторы которых наблюдали атипичные зародышевые клетки в тестикулах у больных бесплодием и крипторхизмом, а также у больных терминальным раком яичка.

Известно, что гормоны влияют на опухоли. Хотя опухоли из зародышевых клеток способны секретировать гормоны, в настоящее время нет данных, что эти новообразования могут вызываться гормонами. Описано наблюдение, в котором у мальчика в препубертатном периоде с неопущением яичек была выявлена карцинома *in situ*. Это свидетельствует о том, что карцинома в клетках *in situ* может быть уже в детстве.

Авторы считают, что они не располагают данными, позволяющими с уверенностью связать возникновение опухолей яичек у 2 больных с проведенным лечением. Однако у обоих больных имелась канцерогенная предрасположенность до лечения. Гормональная терапия, повышающая пролиферацию клеток, увеличивала возможность развития у них опухоли. Необ-

ходимо помнить о возможной связи между развитием опухоли и средствами, стимулирующими деятельность половых желез. Эти средства должны назначаться с осторожностью у лиц с неправильным развитием яичек. У мужчин, получающих гормональную терапию по поводу бесплодия, необходимо производить частое исследование яичек, чтобы при возникновении необъяснимой асимметрии исключить злокачественное новообразование. Библиография: 21 название. - реф. И.С т а н - к о в с к а я

59(2651). ТРОМБОЗ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНЫХ ВЕН, СВЯЗАННЫЙ
С ПРИМЕНЕНИЕМ ЭСТРОГЕНОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАРЦИНОМЫ
ПРОСТАТЫ

Sahdev P., Wolff M., Widmann W.D., Mesenteric Venous Thrombosis Associated with Estrogen Therapy for Treatment of Prostatic Carcinoma. - J. Urol., 1985, 134, 3, 563-564 (англ.)

Тромбоз мезентериальных вен считается редким заболеванием. В ряде публикаций высказывается предположение о связи этой патологии с приемом оральных контрацептивов у женщин. Авторы данной работы приводят собственные наблюдения, касающиеся 2 больных пожилого возраста, получавших эстрогены по поводу карциномы простаты.

Наблюдение I. Больной 67 лет госпитализирован по поводу приступа болей в животе, сопровождающихся вздутием живота и рвотой. По поводу карциномы простаты он в течение I года принимал ежедневно 12 мг хлортианизена. При обследовании обнаружена болезненность в эпигастральной области, незначительное защитное напряжение мышц без симптомов раздражения брюшины, кишечные шумы прослушивались с трудом. На обзорных снимках живота патологии не выявлено. В связи с ухудшением состояния больного произведена лапаротомия.

В растянутых петлях тонкого кишечника выявлены участки с измененной окраской и геморрагиями в серозные покровы. Пульсация мезентериальных артерий нормальная. Обнаружен перекрут кишки в дистальном отделе и ее инфаркт. Выявление тромбов в мезентериальных венах позволило предположить, что венозный инфаркт являлся первичным с последующим перекрутом дистального отдела пораженной инфарктом кишки. Была произведена резекция инфарцированного участка кишки. Микроскопическое исследование подтвердило наличие венозного инфаркта.

Хлортрианизен был отменен. В дальнейшем больной получал полиэстрадиола фосфат.

Наблюдение 2. У больного 72 лет развилась аналогичная клиническая картина на фоне 6-месячного приема диэтилstilбэстрола по 3 мг/сутки по поводу карциномы простаты. Консервативная терапия оказалась неэффективной. Гистологическое исследование материала, взятого во время операции, выявило тромбоз мезентериальных вен.

В приведенных наблюдениях прослеживается возможная связь между терапией эстрогенами карциномы простаты и возникновением тромбоза мезентериальных вен.

Существуют различные теории, объясняющие тромбогенный эффект оральных контрацептивов. Согласно одной из них, оральные контрацептивы уменьшают спонтанный фибринолиз. Авторы другой теории главным фактором в тромбогенном эффекте оральных контрацептивов считают пролиферацию интимы. Некоторые исследователи отмечают состояние гиперкоагуляции у лиц, принимающих эти препараты.

Интерес представляет послеоперационное течение в приведенных наблюдениях. В первом случае не наблюдалось рецидива тромбоза несмотря на продолжающуюся терапию эстрогенами. Больной получал антикоагулянты в полной дозе в первые послеоперационные дни и длительную антикоагулянтную терапию в дальнейшем. Напротив, во 2 случае в послеоперационном периоде больной получал мини-дозы гепарина и при возобновлении терапии эстрогенами у него наблюдались повторные

эпизоды тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Библиография: 6 названий. - реф. И.С. Танковская

60(2652). ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ, ВЫЗВАННАЯ ГЕПАРИНОМ
Troussard X., Mosquet B., Bigot M.-C., et al.
Thrombopénies sous héparine. - Therapie, 1986, 41,
1, 69-72 (фр.)

Гепарин широко применяется в терапевтической практике уже более 40 лет и пользуется репутацией эффективного и хорошо переносимого средства.

Первое наблюдение тромбоцитопении, возникшей при лечении гепарином, было описано в 1969 г. В литературе сообщается о различных формах тромбоцитопений при лечении гепарином, характеризующихся различными сроками возникновения, различной степенью тяжести (от транзиторных до тяжелых и длительных). Авторы анализируют 15 случаев (8 женщин и 7 мужчин в возрасте от 30 до 83 лет) тромбоцитопений, возникших в результате лечения гепарином. В 11 случаях гепарин подкожно назначался в профилактических целях по поводу: ортопедических операций (7), удаления желчного пузыря (1), коронарной болезни (2), ампутации нижней конечности (1). В четырех случаях гепарин назначался с лечебной целью внутривенно - по поводу инфаркта миокарда (2 случая), ишемии нижних конечностей (1 случай), флебита (1 случай). У 9 больных лечение гепарином сочеталось с применением других лекарств (цефотаксима, циметидина, клофибрата, фуросемида, спиронолактона, оксифенилбутазона, цефалексина, пенициллина, каптоприла). Во всех случаях осуществлялось исследование уровня тромбоцитов до назначения гепарина.

В 13 случаях проведено определение агрегации тромбоцитов *in vitro* в присутствии гепарина в период развития тромбоцитопении. Клинически тромбоцитопения протекала бессимптомно у 4 больных, в остальных случаях состояние тромбоцитопении проявлялось кровотечениями и тромбоэмболиями.

В 5 случаях для купирования осложнений потребовалось хирургическое вмешательство (ампутация нижней конечности, удаление внутримозговой гематомы, ликвидация артериальной обструкции). Один больной умер в результате диффузного геморрагического синдрома. В одном случае тромбоцитопения сочеталась с диссеминированной внутрисосудистой коагуляцией (ДВСК) и внутримозговой гематомой. Уровень фибриногена в плазме крови этого больного был 1,0 г/л, имелась положительная реакция на наличие растворимых иммунных комплексов, и увеличение продуктов распада фибрина (125 мкг/мл). Через 3 дня тромбоцитопения осложнилась флебитом. Учитывая опасность мозгового кровотечения, больному был назначен аценокумарол, что привело к купированию осложнения.

Данные агрегации тромбоцитов *in vitro* в 9 случаях были положительны, а в 4 — отрицательны. Увеличение числа тромбоцитов наблюдалось во всех случаях после отмены гепарина. В 3 случаях гепарин был назначен повторно, что привело в течение 72 ч к рецидиву тромбоцитопении (от первоначального уровня тромбоцитов $80,0 \cdot 10^9/\text{л}$ до $15,0 \cdot 10^9/\text{л}$; от $160,0 \cdot 10^9/\text{л}$ до $80,0 \cdot 10^9/\text{л}$ и от $210,0 \cdot 10^9/\text{л}$ до $53,0 \cdot 10^9/\text{л}$).

Анализируя литературу, касающуюся проблем гепариновых тромбоцитопений, авторы подчеркивают следующие факты: частота тромбоцитопений, вызванных гепарином, колеблется от 0,6% до 30%. Способ введения и дозы гепарина не связаны с тяжестью клинического течения; время возникновения тромбоцитопении варьирует от 2 до 23 дней; отмена гепарина способствует прогрессивной нормализации уровня тромбоцитов; повторное введение гепарина вызывает, как правило, рецидив тромбоцитопении; факторами риска являются атероматоз сосудов, атеросклероз.

В настоящее время не существует точных тестов, позволяющих предвидеть развитие тромбоцитопении при лечении гепарином; тест агрегации тромбоцитов в присутствии гепарина информативен не всегда. Патологические механизмы возникновения гематологических осложнений при лечении гепарином до конца не выяснены.

Многие авторы считают вероятным иммуноаллергический механизм. Подтверждением этой гипотезы служит большой процент положительных тестов агрегации тромбоцитов в присутствии гепарина, наличие иммунных комплексов. Против этой гипотезы свидетельствует факт о необязательном рецидиве тромбоцитопении при повторном назначении гепарина. Для профилактики тромбоцитопении необходимо обязательное систематическое определение уровня тромбоцитов до и во время лечения гепарином. Появление тромбоцитопении должно быть основанием для немедленной отмены гепарина. В случае тромбоэмболических осложнений обязательно назначение антивитамина К и других антикоагулянтов.

Таким образом, геморрагические и тромбоэмболические осложнения, возникающие вследствие тромбоцитопении, вызванной гепарином, встречаются довольно часто и могут закончиться смертью. Библиография: 16 названий.
реф. Р.Ш и ф р и н а

61(2653). ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ФАРМАКОТЕРАПИИ В ПЕДИАТРИИ

Seipelt H., Scherber A. Nebenwirkungen der Pharmakotherapie im Kindesalter. - Pädiat. u. Grenzgeb., 1986, 25, I, 43-48 (нем.)

При каждом назначении лекарственного средства ребенку врач не должен забывать о возможных побочных реакциях, причем информация о них не всегда имеется у врача в полном объеме. Особенно это касается антибиотиков, число которых непрерывно возрастает, а информация об их спектре действия и побочных проявлениях запаздывает.

Некоторые врачи в повседневной практике пользуются ограниченным набором медикаментозных средств, о которых у них имеется достаточная информация. Это положение в

корне неправильно, так как развитие фармацевтической индустрии представляет широкие возможности для терапии и следует внедрять в практику новые препараты.

Побочные реакции, которыми, безусловно, обладают эти препараты, можно объединить в следующие группы:

1. Фармакологическое побочное действие препаратов. Например, тахикардия и диурез при терапии теофиллином.

2. Абсолютная и относительная передозировка препаратов (появление AV-блока при терапии препаратами дигиталиса).

3. Фармакодинамическое побочное действие препарата, специфическое токсическое действие, зависящее от строения препарата (ототоксическое действие аминогликозидов, нефротоксичность фенацетина).

4. Редкие побочные реакции неизвестного генеза, связанные с индивидуальной непереносимостью больного, идиосинкразия (поражение костного мозга хлорамфениколом, агранулоцитоз, возникающий при лечении производными пиразола и пиразолона и др.).

5. Эмбриотоксическое и тератогенное действие.

6. Мутагенное действие.

7. Аллергические реакции.

8. Взаимодействие с другими препаратами и изменения кинетики, фармакодинамики и эффективности препаратов.

9. Психогенное действие, не зависящее от химической структуры препарата (плацебо).

Врач при назначении препарата в педиатрической практике должен не только правильно выбрать дозировку в зависимости от возраста и массы тела больного, но и предвидеть возможные побочные реакции, а также исключить возможность взаимодействия препарата с другими медикаментами. Кроме того, следует учитывать возможность замедленного действия препаратов, а также заболевания органов, участвующих в метаболизме и элиминации препарата, что может привести к увеличению времени полураспада и кумуляции препарата при использовании терапевтических дозировок. Примером может

олужить симптом Грея Тернера при относительной передозировке хлорамфеникола у новорожденных или эффект относительной передозировки у уремических больных. Большой вред ребенку можно нанести при назначении одновременно нескольких препаратов, особенно если не соблюдаются возрастные дозировки препаратов. Соотношение поверхности тела ребенка к его массе гораздо больше, чем у взрослых, поэтому при местном применении медикаментов возможны системные побочные медикаментозные реакции. Примером может служить синдром Кушинга после местного применения мазей, содержащих глюкокортикоиды, а также токсические реакции после местного применения борной кислоты. Чем больше кожная резорбция, тем сильнее токсическая реакция. Кроме того, при местном применении препаратов происходит сильная аллергизация. Лечащим врачам бывает очень трудно определить причину кожных поражений у детей: вирусного или аллергического они происхождения.

При кожных поражениях вирусной этиологии следует обратить внимание на следующие признаки: вирусная экзантема наступает на 2-4-й день после начала заболевания; большей частью "дискретная", типа краснухи или кори без зуда.

Когда этиология совершенно не ясна, следует сделать аллергодиagnostику в кожной клинике. При необходимости возобновления терапии препаратом, который подозревается как аллерген, следует: 1) не давать препаратов пролонгированного действия; 2) терапию по возможности проводить в стационаре; 3) ежедневно, а потом через день проводить контрольные анализы крови; 4) обеспечить продолжительные клинические или параклинические наблюдения больных опытными врачами.

При тяжелых случаях проявления аллергических медикаментозных реакций необходимо учитывать химическое строение препарата, так как возможны перекрестные реакции, например, между пенициллином и цефалоспоридами, пиразолом и дериватами пиразолонна и т.д. Особенное внимание следует обратить на экзантему, вызванную ампициллином. Частота кожных ос-

ложнений после терапии ампициллином, по данным литературы, составляет 1-10%. При появлении кожных реакций ампициллин следует отменить. Частота реакций на ампициллин зависит от возраста: у младенцев до 1 мес со дня рождения экзантема не возникает, у грудных детей частота реакций - около 4%, у старших детей - около 10%. Кроме того, имеется зависимость частоты реакций от характера основного заболевания: при пиелонефрите частота реакций на ампициллин составляет 5% случаев, при респираторных инфекциях реакции возникают в 10% случаев, особенно часто кожные реакции имеют место при гемобластозах (25%) и мононуклеозах (75%).

Повышена частота возникновения побочных реакций на тетрациклин при заболеваниях печени. Одновременное назначение препаратов, вызывающих однотипные побочные реакции, повышает риск их возникновения, поэтому противопоказано одновременное назначение аминогликозидов с другими пептидными антибиотиками, что может индуцировать нефротоксическую реакцию. Цефалоспорины с диуретиками также провоцируют нефротоксическую реакцию. Увеличивается токсичность при одновременном назначении циклофосфамида с аллопурином и барбитуратами, 6-меркаптопурина с аллопурином, метотрексата с сульфаниламидами.

Важную роль в возникновении побочных медикаментозных реакций играют фармакогенетические особенности ребенка, при которых могут изменяться метаболизм и транспортировка препарата в организме. Иногда препарат кумулируется в организме ребенка и патологическая реакция возникает через длительное время, так что врачи не сразу и не всегда устанавливают зависимость между применением препарата и возникшей патологией. Таково ототоксическое действие неомицина, и апластическая анемия после терапии хлорамфениколом.

Для практикующих врачей авторы предлагают ряд контрольных вопросов, которые помогут в назначении фармакотерапии детям:

I) какие побочные реакции известны на назначаемый

препарат и какие реакции можно ожидать в данном конкретном случае?

2) целесообразно ли назначать данный препарат, учитывая возможность появления известных побочных реакций? Имеются ли другие аналогичные по действию препараты, но обладающие статистически достоверной меньшей опасностью?

3) какие имеются основные заболевания, не могут ли они оказать влияние на фармакокинетику или фармакодинамику препарата?

4) имеются ли в анамнезе сведения об изменениях метаболизма лекарств, которые могут спровоцировать реакцию?

5) какие медикаменты принимаются одновременно с данным препаратом? Какое влияние они могут оказать на дозировку и возможность возникновения побочных реакций?

6) какие клинические и параклинические параметры необходимо учитывать для своевременного выявления побочного действия? Как часто нужно проводить контрольные исследования, как часто нужно амбулаторно обследовать ребенка?

При появлении побочной реакции нужно решить вопрос о возможности дальнейшей терапии этим препаратом, модификации терапии или полной отмены препарата. В каждом случае нужно всю симптоматику побочной реакции документально фиксировать. Только длительное наблюдение за больными детьми, регистрация всех нежелательных явлений во время болезни, которые можно рассматривать как побочные медикаментозные реакции, помогут расширить представление о спектре побочного действия препаратов, лучше оценить возможности терапии и предотвратить нежелательные реакции. Библиография: 15 названий. — реф. Т.Ф и л и п п е н к о

С о д е р ж а н и е

соответствует рубрике Рубрикатора ГАСНТИ 76.31.29

62(2654).	Злокачественный синдром при лечении <u>нейролептиками</u>	I
63(2655).	Фатальная недостаточность печени и энцефалопатия, связанные с терапией <u>амиодароном</u>	7
64(2656).	Токсичность <u>амиодарона</u> на легкие....	10
65(2657).	Выраженный метаболический ацидоз, <u>вызванный ацетазоламидом</u>	11
66(2658).	Относительная распространенность тяжелой гипогликемии от <u>сульфанилмо- чевинных</u> препаратов за последние 15 лет в Швейцарии. Результаты двух европей- ских опросов в 1969 и 1984 гг.	13
67(2659).	Обострение острой перемежающейся порфи- рии при лечении <u>пиπεмидиновой кислотой</u>	18

Ответственные за выпуск

А.С. ЛОПАТИН, А.А. КУЛЫГИНА

Редактор Т.А.Серебряная

Корректор Т.Ю.Литвак

Подписано к печати 1.09.86.

Форм.бум. 60x84/16.

Офсетная печать. Печ.л. 1,25; усл.л. 1,16; уч.-изд.л. 0,91.

Тираж 27 635 экз. Публикаций 6.

Заказ № 819.

Издание ВНИИМИ МЗ СССР

Адрес: 109240. Москва, Ж-240, Москворецкая набережная, 2а.

Отпечатано в ПК ВНИИМИ.
ский пер., 5.

119285. Москва, 2-й Мосфильмов-

Министерство здравоохранения СССР
ВСЕСОЮЗНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
МЕДИЦИНСКОЙ И МЕДИКО-ТЕХНИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Экспресс-информация

Выпуск 9

Москва 1986

Издается с 1968 г.

Выходит ежемесячно

62(2654). ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ СИНДРОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОЛЕПТИКАМИ

Mignot G. Le syndrome malin des neuroleptiques. -
Therapie, 1986, 41, 1, 63-67 (фр.)

Впервые злокачественный синдром как осложнение лечения нейролептиками был описан в 1960 г. J. Delay и P. Deniker. К настоящему времени известно 60 публикаций, описывающих подобное осложнение.

По клиническим симптомам нейролептический злокачественный синдром можно подразделить на две большие категории - неврологические осложнения и вегетативные расстройства.

Неврологические нарушения проявляются диффузной мышечной ригидностью вплоть до опистотонуса. Гипертонус язычных и глоточных мышц приводит к дизартрии, дисфагии и обильному

слонотечению. Гипертонус грудной мускулатуры вызывает одышку, кроме того развивается акинезия и мутизм, кататония, непроизвольные движения (тремор, хореоподобная симптоматика, окулогирические кризы, дискинезии мускулатуры лица, особенно мышц рта). Расстройства сознания могут колебаться от фазы возбуждения до затемнения сознания и обморочных состояний. Нарушение сознания может прогрессировать до ступора и комы. Среди всех перечисленных выше симптомов ригидность мышц в сочетании с дизартрией и акинезией являются наиболее постоянными признаками нарушений, вызываемых нейролептиками.

Вегетативные расстройства проявляются прежде всего повышением температуры тела, причем гипертермия может достигать $40-42^{\circ}\text{C}$. Обычно повышение температуры возникает за 3-4 дня перед возникновением злокачественного синдрома. Таким образом, лихорадка неясной этиологии, продолжительностью более 24 ч, во время лечения нейролептиками может служить одним из вероятных диагностических признаков осложнения лекарственной этиологии. Вегетативная симптоматика при лечении нейролептиками включает также сердечно-сосудистые нарушения, проявляющиеся тахикардией, колебаниями артериального давления, спазмом периферических сосудов и вследствие этого бледностью кожных покровов. Могут возникать непостоянные дизурические расстройства, обильная потливость, нарушения трофики кожи.

Параклинические признаки при нейролептическом синдроме неспецифичны. Часто наблюдается гиперлейкоцитоз, повышение в сыворотке активности креатинфосфокиназы, что по-видимому, способствует развитию мышечного некроза, обусловленного длительным гипертонусом. Может наблюдаться также увеличение активности печеночных трансаминаз, лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы. Дополнительные исследования, включающие проведение электроэнцефалографии, сканирование, исследование спинномозговой жидкости, как правило, не выявляют патологии.

Смертность при злокачественном нейролептическом синд-

роме достаточно высока от 20 до 30% случаев. Наиболее частой причиной смерти являются нарушение функции дыхания вследствие эмболии и острая олигоанурическая почечная недостаточность. При благоприятном исходе осложнения, выздоровление может наступить в течение 5-10 дней. Отмечена четкая взаимосвязь между улучшением клинического состояния и уменьшением в крови содержания флуфеназина.

Дифференциальная диагностика злокачественного нейролептического синдрома проводится с острой кататонией, описанной Н. Stauder, со злокачественной гипертермией, возникающей при применении общих анестетиков, со столбняком, с экстрапирамидной симптоматикой при ряде психических заболеваний.

Простая гипертермия почти всегда сопровождает лечение нейролептиками. В этом случае повышение температуры не сопровождается генерализованными двигательными расстройствами. Для злокачественного синдрома характерно сочетание гипертермии с экстрапирамидными нарушениями, напоминающими картину энцефалита, но с нормальными показателями спинномозговой жидкости.

К факторам риска, способствующим возникновению злокачественного синдрома, относятся лекарственное лечение и факторы, связанные с состоянием больного.

Чаще всего осложнения развиваются при лечении галоперидолом, или препаратами, содержащими флуфеназин, особенно в форме эфиров пролонгированного действия, хлорпромазином, тиоридазином, прохлорперазином, трифлуоперазином.

Авторы считают, что все сильные транквилизаторы, содержащие бутирофеноны, способны вызвать злокачественный синдром. Установлено, что возникновение этого синдрома не зависит от дозы и длительности лечения. Описано возникновение патологии как после однократного приема лекарства, так и в результате продолжительного лечения. Способы введения лекарственного препарата также особой роли не играют, хотя, по мнению некоторых авторов, внутримышечное введение увеличивает риск возникновения синдрома. Как

правило, принято для проведения курса лечения назначать сочетание нескольких нейролептических препаратов, что увеличивает опасность возникновения осложнений, хотя в некоторых случаях осложнение развивается и при монотерапии. Злокачественный синдром чаще возникает у пациентов, получающих сочетание нейролептических препаратов и лития. Известно, что литий потенцирует токсические эффекты нейролептиков. У больных, получающих, например, сочетание галоперидол - литий, особенно часто наступает летальный исход вследствие неврологических осложнений. Поэтому комбинация галоперидол - литий является нежелательной, так как литий способствует более тяжелому течению осложнения.

Злокачественный синдром может возникнуть при сочетании нейролептиков и с другими медикаментами, которые обладают способностью угнетать утилизацию катехоламинов, например, с альфа-метил-паратирозин и тетрабеназином. Злокачественный синдром чаще развивается в молодом возрасте и редко у людей старческого возраста и детей. Таким образом, ни пожилой возраст, ни пол не являются факторами риска. Определенную роль в реализации осложнения играют предшествующие органические заболевания мозга, хотя это утверждение является неподтвержденной гипотезой. Более вероятным, следует считать, что злокачественный синдром чаще развивается у больных с предшествующей психиатрической патологией. Лечение злокачественного синдрома определяется прежде всего ранней и немедленной отменой вызвавших этот синдром лекарств и назначением симптоматического лечения. Необходимо бороться с гипертермией, обезвоживанием.

Предлагается ряд медикаментозных препаратов, обладающих более специфичным воздействием. Это прежде всего дантролен, вещество, действующее избирательно на поперечно-полосатые мышцы и ингибирующее высвобождение кальция в области эндоплазматического ретикулума. Препарат не действует на центральную нервную систему. Дантролен, введенный через 72 ч от начала злокачественного синдрома, вызывает снижение температуры тела, сопровождающееся нормализацией уровня в плазме креатинфосфокиназы.

В слу
лен не ояз
пертоусе
тание как
оказывают
етание ле
ние для ле
рома соче
действия
ролен-левод

Патоген
ного злокач
торые автор
ма с механи
при примене
изучен в кл
вне примене
ригидность,
новлено, чт
тетиками, с
Больные так
анестетикам
ращение си
дание клет
цитоплазму
способует
фокиназы те
синдроме.

Однако
ваемых ней
ные различ
рония или
чае злокач
зывает эфф
анестетика
мирования

В случаях дискинезий и мышечной ригидности дантролен не оказывает эффекта. При дискинезиях и мышечном гипертонусе с успехом применяют дофаминергические агонисты, такие как бромокриптин. В некоторых случаях хороший эффект оказывают непрямые агонисты дофамина — амантадин или сочетание леводопа — карбидофа. Вызывает интерес применение для лечения злокачественного нейролептического синдрома сочетания антихолинэргических препаратов центрального действия с дантроленом — дантролен — бромокриптин или дантролен — леводопа плюс карбидоф.

Патогенетические механизмы возникновения нейролептического злокачественного синдрома полностью не изучены. Некоторые авторы сравнивают патогенез нейролептического синдрома с механизмом возникновения злокачественной гипертермии при применении общих анестетиков, так как последний более изучен в клинике. При гипертермии, развивающейся вследствие применения общих анестетиков, часто возникает мышечная ригидность, которая успешно купируется дантроленом. Установлено, что злокачественная гипертермия, вызываемая анестетиками, обусловлена генетической предрасположенностью. Больные такого генотипа особенно чувствительны к летучим анестетикам, которые вызывает у них генерализованное сокращение скелетной мускулатуры. При этом происходит повреждение клеточных мембран и массивное поступление кальция в цитоплазму мышечных клеток. Развивающийся мионекроз способствует повышению активности плазматической креатинфосфокиназы также, как и при злокачественном нейролептическом синдроме.

Однако в патогенезе патологических состояний, вызываемых нейролептиками и анестетиками, имеются фундаментальные различия. Применение курареподобных препаратов, паникурия или диазепама способствует мышечной релаксации в случае злокачественного нейролептического синдрома и не оказывает эффекта при злокачественной гипертермии, вызванной анестетиками. Это объясняется различными механизмами формирования ригидности. В случае злокачественного нейролеп-

тического синдрома генез ригидности центральный (пресинаптический); в случае злокачественной гипертермии, вызванной анестетиками, генез ригидности периферический, мышечный (постсинаптический).

В 1934 г. H. Stauder был описан патологический синдром, который наблюдался у больных шизофренией в форме острой летальной кататонии. Клиническая картина этого состояния включала фазу акатизии, затем ступорозную фазу и гипертермию в сочетании с мышечным гипертономусом. Синдром Stauder клинически тождествен злокачественному нейролептическому синдрому вследствие сходных патофизиологических процессов, участвующих в формировании этих состояний.

Гипотеза о гиперфункции дофаминергических образований, участвующих в развитии шизофрении, считается классической. Предполагается, что нейролептики блокируют дофаминергические рецепторы на уровне полосатого тела и гипоталамуса. Механизм вмешательства нейролептиков в блокаду дофаминовых рецепторов до конца не ясен.

Считается, что блокада рецепторов на уровне полосатого тела вызывает неврологическую симптоматику, а блокада на уровне гипоталамуса вызывает гипертермию. У разных больных существует гиперсенситизация к блокирующему действию нейролептиков на разных уровнях, именно поэтому у одних людей развиваются неврологические нарушения, а у других расстройство термогенеза. Предполагается, что нейролептики прямо или косвенно вмешиваются во взаимодействие нейромедиаторов с норадренергической и серотонинергической системой. Нейромедиаторы норадреналин и серотонин играют значительную роль в термической регуляции. Нарушение взаимодействия нейромедиаторов с соответствующими системами обуславливает возникновение гипертермических реакций.

В правильной диагностике злокачественного нейролептического синдрома имеется большой процент терапевтических ошибок, хотя именно правильный и своевременный поставленный диагноз обуславливает прогноз. Высокой смертности (20-30%) несомненно способствуют запоздалые терапевтические меро-

приятия, вызванные несвоевременной или ошибочной диагностикой. Необходимо тщательно опросить больного, чтобы исключить повторное назначение нейролептиков, если они вызвали в прошлом какие-либо осложнения. Библиография: 56 названий. - реф. Р.Ш и ф р и а

63(2655). ФАТАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПЕЧЕНИ И ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ТЕРАПИЕЙ АМИОДАРОНОМ

Yagupsky P., Gazala E., Sofer S. et al. Fatal Hepatic Failure and Encephalopathy Associated with Amiodarone Therapy. - J. Pediat., 1985, 107, 6, 967-970 (англ.)

Амиодарон эффективен в лечении суправентрикулярных тахикардий, включая синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта. По мнению некоторых исследователей, препарат менее кардиотоксичен, чем другие антиаритмические средства. Экстракардиальные побочные реакции на препарат включают фиброз легких, гипотиреоз, гипертиреоз, отложения в роговице, неврологические нарушения и поражения печени. Авторы приводят описание синдрома, сходного с заболеванием Рейе у ребенка, получавшего амиодарон по поводу синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта.

Восьмилетняя девочка поступила в стационар в состоянии комы с циркуляторной и дыхательной недостаточностью. За 2 дня до госпитализации у нее появились тошнота и прогрессирующая сонливость. Ребенка с детского возраста беспокоили повторные приступы суправентрикулярной тахикардии, диагностированные как синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта. В течение 7 лет девочка получала пропранолол. За 2 мес до госпитализации в связи с повторными приступами тахикардии (до 3 раз в неделю) пропранолол заменили на амиодарон в суточной дозе 200 мг (9 мг/кг в сутки) с хорошим терапевтическим эффектом.

При обследовании: сонлива, пульс - 90 ударов в минуту, АД - 100/70 мм рт.ст., живот мягкий, печень не увеличена. Электрокардиограмма и рентгенограмма органов грудной клетки в норме. Спинальная жидкость и кровь стерильны. Начали терапию раствором Рингера, дозу амиодарона увеличили до 300 мг в сутки (14 мг/кг в сутки). На второй день от начала этой терапии состояние больной стало прогрессивно ухудшаться. Развилась кома, гипотония и гипорефлексия, зрачки расширились и не реагировали на свет, артериальное давление снизилось, возникли приступы остановки дыхания с брадикардией. Произвели интубацию трахеи и начали искусственную вентиляцию легких. При поступлении в палату интенсивной терапии зарегистрировали: глубокую кому, фиксированные расширенные зрачки, пульс - 120 ударов в минуту, систолическое АД - 30 мм рт.ст., центральное венозное давление 10 см вод. ст. Данные лабораторных исследований: ГЩТ - 8270 МЕ/мл (норма - менее 40), ГПТ - 5610 МЕ/мл (норма - менее 40), общий билирубин - 1,5 мг/дл (25,65 мкмоль/л) и аммоний - 825 мкг/дл (48,63 мкмоль/л). При повторном анализе крови обнаружен тяжелый метаболический ацидоз. Отмечено повышение уровня азота мочевины. Результаты серологических исследований на вирусы гепатита А и В, цитомегаловируса и герпеса отрицательны. Несмотря на проведение интенсивной терапии через 2 дня девочка умерла. Сразу после смерти была произведена пункция печени и почек.

Результаты патологоанатомического исследования. Структура печени характеризовалась диффузной дегенерацией гепатоцитов в сочетании с розеточными образованиями. Выражены клетки Купфера. В портальной зоне печени определялись мононуклеарные клеточные инфильтраты. Выраженных признаков жирового перерождения и некроза печени не выявлено. При исследовании биопсийного материала почек не выявлено никаких-либо значительных отклонений от нормы.

Авторы обсуждают данные литературы об эффективности и переносимости препарата при его применении у взрослых

и детей. Длительный эффект и большая широта терапевтического действия обеспечивают амиодарону репутацию высокоэффективного антиаритмического препарата. Однако отмечается рост частоты развития экстракардиальных побочных реакций на препарат преимущественно у взрослых. Относительно меньшая безопасность амиодарона у детей объясняется более быстрым его метаболизмом у них. Несмотря на эти фармакокинетические особенности препарата у детей, в последнее время стали регистрировать и у них серьезные побочные явления. Так, сообщалось о развитии у детей нарушений со стороны печени, повышение активности ферментов печени и усиление антикоагулянтного эффекта варфарина. В основном эти нарушения носили транзиторный характер. Однако описаны единичные случаи жирового перерождения и некроза печени, воспалительных инфильтратов и коллагеновой пролиферации, напоминающих алкогольный гепатит или цирроз.

Представленное клиническое наблюдение, сходное с синдромом Рейе (тошнота, энцефалопатия, выраженная печеночная недостаточность без желтухи) авторы рассматривают как токсическое осложнение терапии амиодароном. Больная девочка получала препарат по 9 мг/кг в сутки в течение 2 мес, что превышает применяемую обычно дозу у детей (ударная доза составляет 10-15 мг/кг, затем назначают по 5 мг/кг в сутки).

Авторы рекомендуют осуществлять контроль за функцией печени у больных, получающих амиодарон, при появлении выраженных функциональных нарушений со стороны печени прерывать лечение препаратом. Кроме того, авторы считают, что к терапии амиодароном при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта следует приступать в случае неэффективности других антиаритмических средств. Библиография: 12 названий. —
реф. А.А. С т а х о в а

64(2656). ТОКСИЧНОСТЬ АМИОДАРОНА НА ЛЕГКИЕ

Martin W.J., Osborn M.J., Douglas W.W. Amiodarone Pulmonary Toxicity. - Chest, 1985, 88, 4, 630-631 (англ.)

Применение нового антиаритмического средства амиодарона сопряжено с риском развития тяжелых, иногда летальных, легочных осложнений.

Влияние препарата на различные ткани организма, такие, как кожа, роговица и печень подтверждено гистологическими исследованиями, которые позволили выявить в них характерные пластинчатые включения в клетках. Недавно такие характерные гистологические изменения были обнаружены и в легких больных, получавших амиодарон.

Авторы приводят описание одного из таких наблюдений. Больной 56 лет в течение 3 лет по поводу возвратной желудочковой аритмии получал амиодарон. В связи с увеличением частоты возникновения обморочных состояний дозу амиодарона увеличили с 300 до 400 мг/сут. Спустя 2 нед больной стал предъявлять жалобы на двусторонние боли в области легких. При обследовании выявлены: рассеянные хрипы в обоих легких, на рентгенограмме - инфильтраты в основаниях легких.

Для обнаружения морфологических изменений в биопсийном материале легких провели бронхоальвеолярное промывание. При этом выявлены пенящиеся изменения в альвеолярных макрофагах с характерными пластинчатыми включениями.

Амиодарон был отменен и назначен курс преднизона в дозе 60 мг/сут. Боли в области легких сразу же уменьшились и через 10 дней нормализовалась рентгенограмма.

Авторы обращают внимание на то, что применение этого эффективного антиаритмического средства лимитировано из-за риска развития легочных осложнений. Промывание бронхоальвеолярного аппарата, по их мнению, является легко проводимой и информативной процедурой, которая позволяет получить объективные доказательства влияния препарата на легкие.

Механизм ра-
дарона неизвестен
в клетках легоч-
разования, возни-
на липидный обм-
т а х о в а

65(2657).
ВЫЗВАННЫЙ
Heller I.
ficant Me
Arch. Int

Ацетазола-
зи, часто приме-
ние активности
лания бикарбон-
ному ацидозу.
старческого во-
достаточности
Широкое
возрастных гру-
ванность врач-
проведения да-
ний состав и
них (возрас-
амид по повод-
рольную групп-
не был назнач-
исследования
(12 из 27) рн-
(27) больных с
(14,8%) был з-

Механизм развития пульмонотоксического действия амидарона неизвестен. Полагают, что пластинчатые структуры в клетках легочной ткани представляют собой липидные образования, возникающие в результате влияния препарата на липидный обмен. Библиография: 6 названий. — реф. А. А. О — т а х о в а

65(2657). ВЫРАЖЕННЫЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ АЦИДОЗ,
ВЫЗВАННЫЙ АЦЕТАЗОЛАМИДОМ

Heller I., Halevy J., Cohen S., Theodor E. Significant Metabolic Acidosis Induced by Acetazolamide. — Arch. Intern. Med., 1985, 145, 10, 1815-1817 (англ.)

Ацетазоламид, неконкурентный ингибитор карбоангидразы, часто применяется для лечения простой глаукомы. Угнетение активности этого фермента приводит к повышению содержания бикарбонатов в моче и в результате — к метаболическому ацидозу. В литературе описаны случаи ацидоза у лиц старческого возраста, у больных диабетом и с почечной недостаточностью.

Широкое использование ацетазоламида больными старших возрастных групп при глаукоме и недостаточная информированность врачей об этом осложнении явились основанием для проведения данного исследования. Авторы определили газовый состав и содержание электролитов в сыворотке у 27 больных (возраст 63, ± 13,5 лет), которые получали ацетазоламид по поводу глаукомы в суточной дозе 250-1000 мг. Контрольную группу составляли 11 больных с глаукомой, которым не был назначен ацетазоламид. В результате проведенного исследования было выявлено, что только у 45% больных (12 из 27) pH крови был в пределах нормы. У 55% (15 из 27) больных обнаружены изменения этого показателя: у 4 (14,8%) был зарегистрирован умеренный ацидоз (pH 7,29-7,31).

у 10 (37%) - средней степени (рН 7,20-7,29) и у I больного (3,7%) - тяжелый ацидоз (рН 7,15).

При этом авторы не отметили корреляции между продолжительностью терапии или уровнем креатинина и азота мочевины в сыворотке и возрастом, полом и дозой ацетазоламида.

Статистически достоверные различия обнаружены в среднем содержании хлоридов в сыворотке больных испытуемой группы ($112,2 \pm 5,0$ ммоль/л) и контрольной ($106,0 \pm 5,3$ ммоль/л). В таблице суммированы лабораторные данные обследованных больных.

Группа	рН	Бикарбонат, ммоль/л	Хлориды, ммоль/л	Давление углекислого газа, мм рт.ст.
Получающие ацетазоламид	$7,30 \pm 0,05$	$9,8 \pm 2,05$	$112,2 \pm 5,0$	$41,6 \pm 8,3$
Контрольная	$7,38 \pm 0,03$	$12,15 \pm 2,6$	$106 \pm 5,3$	$43,2 \pm 10,2$

Авторы делают вывод, что метаболический ацидоз является довольно частым осложнением у больных старческого возраста, получающих ацетазоламид по поводу глаукомы. Отсутствие корреляции между названными показателями они объясняют наличием повышенной индивидуальной чувствительности.

Клиническая значимость этого явления нуждается в дальнейшем изучении и кроме того необходимо наблюдение за больными в течение длительного времени. Известно, что хронический метаболический ацидоз может приводить к нарушениям функции многих органов. Так, хроническая гипервентиляция увеличивает резистентность легочных сосудов и снижает функцию левого желудочка. При метаболическом ацидозе снижается порог фибрилляторной активности сердечной мышцы. Ступор и кома при тяжелом остром ацидозе связаны со сниже-

нием утилизации кислорода мозговой тканью. Сходный механизм, возможно, лежит в основе угнетения функции центральной нервной системы, наблюдаемого при умеренном метаболическом ацидозе. Эти данные указывают на то, что у больных с метаболическим ацидозом в первую очередь можно ожидать развития функциональных нарушений легких, сердца и ЦНС.

Авторы рекомендуют осуществлять контроль за показателем pH у больных пожилого возраста, получающих ацетазоламид для лечения глаукомы. Библиография: 21 название. —
реф. А.А с т а х о в а

66(2658). ОТНОСИТЕЛЬНАЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ТЯЖЕЛОЙ ГИПОГЛИКЕМИИ ОТ СУЛЬФАНИЛМОЧЕВИННЫХ ПРЕПАРАТОВ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 15 ЛЕТ В ШВЕЙЦАРИИ. РЕЗУЛЬТАТЫ ДВУХ ЕВРОПЕЙСКИХ ОПРОСОВ В 1969 И 1984 гг.

Berger W., Caduff F., Pasquel M., Rump A. Die relative Häufigkeit der schweren Sulfonharnstoff-Hypoglykämie in den letzten 25 Jahren in der Schweiz. Resultat von zwei gesamtschweizerischen Umfragen in den Jahren 1969 und 1984. — Schweiz. med. Wschr., 1986, 116, 5, 145-151 (нем.)

Рассмотрены результаты двух европейских опросов в 1969 и 1984 гг. о случаях тяжелой гипогликемии при приеме сульфанилмочевинных препаратов (СМП) у всех госпитализированных больных в Швейцарии, а также в ГДР и Швеции.

Результаты опроса относятся к двум десятилетним периодам: А — 1960-1969 гг., В — 1975-1984 гг.; учтено 230 случаев в период А и 249 случаев в период В, которые потребовали госпитализации из-за тяжелой гипогликемии. Оба опроса показали, что гипогликемия от сульфанилмочевинных препаратов (ГС) является относительно распрост-

раненным и опасным побочным действием СМП, и за последнее время число случаев ГС не снизилось. Число случаев ГС в период А составило 78 и в период В - 116 в Швейцарии. Кома была у 62 и 67% больных соответственно в периоды А и В, и прежде всего возникала у больных старше 69 лет. В период А таких больных было 53%, а в период В - 77%. У 25 и 16% больных при госпитализации отмечены апopleктические симптомы. Показатели сахара крови определены у 83% больных в период В, 60% больных имели концентрацию сахара ниже 2 ммоль/л, 21% - от 2 до 3 ммоль/л и 2% больных - от 3 до 4 ммоль/л. Отмечены сопутствующие хронические заболевания в период В: у 10% больных гепатопатия; у 21% - почечная недостаточность; у 39% - гипертония, у 7% - хронический алкоголизм, у 26% больных сердечная недостаточность. Число летальных случаев в периоды А и В достоверно не отличались и равны 6,4 и 4,3% (5 больных в периоды А и В). Рецидивы гипогликемии наблюдались у 54 и 27% больных в периоды А и В, а у 32 и 73% больных соответственно рецидивов не было. Приведены клинические данные о 5 летальных случаях при гипогликемии в период В; все больные были старше 68 лет, концентрация сахара крови при коме составляла от 0,8 до 1,9 ммоль/л, 4 больных принимали глибенкламид, 1 больной - хлорпропамид.

Число больных сахарным диабетом за оба периода определялось по расходу таблеток и известной дозе таблеток в день. В Швейцарии принята следующая дневная доза назначения препаратов: толбутамид 1 г, ацетогексамид 0,75 г, карбутамид 0,5 г, хлорпропамид 0,25 г, глибенкламид 7,5 мг, глибориурид 37,5 мг, глипизид 10 мг, гликлазид 160 мг. Среднее число больных, принимавших СМП, в период А равно 35 000, в период В - 47 500.

Для усреднения использовалось значение числа лет лечения или пациенто-лет. В период А оно равно 350 000, в период В - 475 000. В период А было 78 и в период В 116 случаев ГС. Соответственно определено количество случаев ГС на 1000 пациенто-лет, в период А оно равно 0,22, в период В -

0,24, т.е. относительная частота ГС в оба периода сравнима. Различия наблюдались в относительном инициировании гипогликемии разными СМП. Снижение риска ГС достигается при предварительном определении действия СМП терапии у 70-летних больных и при назначении препаратов с более низким риском гликемии (глиборнурид). При применении СМП второго поколения опасность ГС снизилась и при правильном назначении их побочное действие незначительно. Шведским центром побочного действия лекарственных средств опубликованы за 1983 г. благоприятные сведения о 57 случаях ГС за последние 10 лет от глибенкламида.

Опрос в 1984 г. проведен в Швейцарии для уточнения случаев ГС при применении СМП второго поколения. Учитывались возраст, длительность заболевания, продолжительность лечения СМП, применение других лекарств, функции печени и почек, питание в дни до ГС, концентрация сахара крови при госпитализации, длительность гликемии и ее рецидивов, летальность. Ответы получены в основном из густонаселенных городских районов Швейцарии.

Наибольшее число ГС в период А обусловлено хлорпропамидом (55%), далее идет карбутамид - 19,2%, ацетогексамид - 15,4%, толбутамид - 10,3%. Летальность от этих препаратов составила соответственно 2, 1, 1, 1 случай. В период В наибольшее число ГС отмечено от глибенкламида (60% случаев, 70 больных), с летальностью у 4 больных (3,4%). Число ГС от хлорпропамида в период В равно 25 (21,4%), с летальным исходом у 1 больного (0,9%). При статистической обработке данных о гипогликемии получена достоверная разность распространения ГС от хлорпропамида по сравнению с карбутамидом и толбутамидом в период А, и в период В отмечена разность частоты ГС от глибенкламида, хлорпропамида по сравнению с толбутамидом и глиборнуридом. Расчет относительной распространенности ГС в период А дал следующий ряд риска СМП: ацетогексамид, хлорпропамид, карбутамид, толбутамид, а в период В - глибенкламид, хлорпропамид, глипизид, глиборнурид, карбутамид, толбутамид. Гликлазид,

применяемый с 1979 г., не учитывался, для него отмечено 3 случая ГС на 7300 пациенто-лет. Риск ГС достоверно выше при назначении глибенкламида и хлорпропамида, чем от глиборнурида и толбутамида.

Отмечено, что зафиксированы не все случаи ГС. В Швеции зарегистрировано 4 случая ГС на 100 пациенто-лет от глибенкламида. Предполагается поэтому, что общее число случаев ГС в 10-20 раз выше по сравнению с опросом. Тяжелая гипогликемия при применении СМП довольно частое событие, которое пропускается врачами низкой квалификации. Несмотря на известность этого осложнения, его профилактика не обеспечена. Обсуждаются профилактические мероприятия. Назначение СМП должно производиться, если индивидуальная диета для снижения массы тела не дает результаты. Лечение СМП нужно начинать с низких доз, например, 12,5 мг глиборнурида или 2,5 мг глибенкламида. Если при приеме СМП уровень сахара натощак падает ниже 6,7 ммоль/л, то следует попробовать отменить прием СМП, так как он не требуется. У больных старше 70 лет сильнодействующие препараты (глибенкламид) не должны быть препаратами первого ряда, следует применять глиборнурид или толбутамид. Необходимо проверять функцию почек, при пониженной функции необходимо резко снизить или отменить терапию СМП.

Пожилой возраст является фактором риска при развитии гипогликемии: 77% больных с ГС были старше 69 лет в период В, но из всех больных с терапией СМП лишь 50% относились к этой возрастной группе. Следующим фактором риска были пониженные функции почек у 21% больных и печени у 27% больных. Число рецидивов после гипогликемии в период В ниже, чем в период А. Это обусловлено различным временем полупериода действия наиболее часто встречающихся препаратов: хлорпропамида и глибенкламида. Полупериод действия хлорпропамида равен 40 ч (55% случаев ГС в период А), а глибенкламида — 8 ч (60% случаев ГС в период В). Фактором риска является взаимодействие с лекарствами, усиливающим действие СМП. Такими препаратами являются сульфаниламиды.

фенилбутазон, дикумарины, бета-блокаторы, ингибиторы моноаминоксидазы, клофибрат, салицилаты.

Гипогликемия от СМП является следствием их передозировки. Это показывает, что большинство больных диабетом второго типа получали слишком высокие дозы СМП или не нуждались в их приеме. Начало приема СМП может совпасть с состоянием перед гипогликемией, следует соблюдать осторожность при дозировке. При понижении уровня сахара наступает улучшение баланса глюкозы, что делает дальнейшую терапию СМП ненужной. Прекращение терапии СМП показано при значениях сахара крови натощак ниже 6,7 ммоль/л. Применяющийся еще хлорпропамид вызывает часто не только гипогликемию, но гипонатриемию преимущественно у пожилых женщин. Это осложнение возникает вследствие антидиуретического, сосудосуживающего действия хлорпропамида, поэтому хлорпропамид не следует назначать пожилым женщинам.

Относительная частота случаев ГС при терапии глибенкламидом в Швейцарии в 2 раза выше, чем в Швеции, — соответственно 0,38 на 1000 пациенто-лет и 0,19 на 1000 пациенто-лет. Большее число ГС в Швейцарии объясняется разными способами учета ГС. В Швеции учитываются случаи, сведения о которых поступают в центр побочного действия. В Швейцарии регистрируются все отдельные случаи ГС, сведения о которых поступают прямо из больниц. Побочное действие СМП в оба периода наблюдений было одинаковым. При сравнении описанных ранее случаев ГС в период А делается вывод, что с применением новых препаратов второго поколения СМП опасность развития гипогликемии понизилась, а врачи научились предупреждать их побочное действие. Рекомендовано использовать препараты с низким риском гипогликемии, например, глиборнурид. Библиография: 14 названий. — реф. П. Б о б -

К О В

Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel. Departement für innere Medizin des Kantonsspitals Basel, Швейцария

67(2659). ОБОСТРЕНИЕ ОСТРОЙ ПЕРЕМЕЖАЮЩЕЙСЯ
ПОРФИРИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПИПЕМИДИНОВОЙ КИСЛОТОЙ

Stierle H.E., Lang B. Schub einer akuten intermit-
tierenden Porphyrrie durch Pipemidsäure-Medikation.-
Therapiewoche, 1986, 36, 10, 971-972 (нем.)

Предсказание потенциальной способности химических соединений инициировать порфирию возможно только на основании экспериментальной проверки. Сообщается о больной 37 лет с острой перемежающейся висцеральной порфирией, у которой при длительном приеме пипемидиновой кислоты дебласта фирмы Fa. Madaus возникло обострение заболевания. Острая перемежающаяся порфирия (ОПП) является наследственным заболеванием с нарушением порфиринового обмена. При порфирии в моче усиливается предварительная стадия гем-синтеза дельта-аминолевулиновой кислоты и выделяется порфиобилиноген.

Повышенная активность этой предварительной стадии связана, во-первых, с понижением активности порфиобилиногендезаминазы или уропорфириногенсинтазы и в значительном изменении активности дельта-аминолевулинсинтазы. Обычно нарушение активности фермента хорошо компенсировано и не сопровождается клиническими проявлениями. Под влиянием приема разных лекарств (барбитураты, сульфаниламиды, стероидные гормоны) происходит повышение или понижение ферментативной активности уропорфириногенсинтазы с выделением продуктов распада уро- и копорпорфина, что сопровождается явлениями ОПП. Пипемидиновая кислота является производным соединением налидиксиновой кислоты и также обладает антибактериальным действием. В литературе имеется два сообщения об индуцирующем действии налидиксиновой кислоты на ОПП.

У больной с установленной пониженной активностью на 41% уропорфириногенсинтазы ранее 2 раза было обостре-

ние ОПШ от приема фенобарбитала и пиразолонового производного. После операции по поводу микрокарциномы шейки матки через 4 мес у больной развилось воспаление мочевого пузыря и рецидивирующее воспаление мочевых путей. Больной была назначена в качестве антибактериального средства пипемидиновая кислота, других лекарств она не принимала. Через 7 дней после начала приема пипемидиновой кислоты появилась картина полного паралича илеуса одновременно с явлениями кишечной колики. На абдоминальном снимке определено зеркало в тонком и толстом кишечнике.

Обострение порфирии помимо клинических данных было подтверждено лабораторными биохимическими исследованиями. В бессимптомный период выявлена повышенная экскреция дельта-аминолевулиновой кислоты (ДАЛК) до $1,42 \cdot 10^4$ мкг/сут и порфобилиногена — 31,87 мг/сут, уропорфирина не обнаружено. При обострении ОПШ отмечено повышение уровней выделения ДАЛК до $4,79 \cdot 10^4$ мкг/сут и порфобилиногена до 79,6 мг/сут, наряду с появлением уропорфирина — 5,45 мг/сут. Больной назначено внутривенно введение 400 г/сут глюкозы, после чего симптомы со стороны кишечника исчезли. Показатели ДАЛК и порфобилиногена понизились соответственно до $2,02 \cdot 10^4$ мкг/сут и 55 мг/сут, а уровень уропорфирина — до 0,55 мг/сут. Выделение копропорфирина понизилось с 269 до 183 мкг/сут за период от начала лечения пипемидиновой кислотой до улучшения состояния.

У больной наблюдалась зависимость между приемом пипемидиновой кислоты и обострением имеющейся порфирии. Указано, что новый аналог налидиксиновой кислоты также вызывает обострение ОПШ, как ранее применявшаяся налидиксиновая кислота. Библиография: 5 названий. — реф. П. Б о б к о в

Abteilung Klinische Immunologie und Rheumatologie
der Medizinischen Universitäts-Klinik Freiburg, FRG.

20 коп.

Индекс 57958
13

С о д е р ж а н и е

соответствует рубрике Рубрикатора ГАСНТИ 76.31.29

- 68(2660). Побочные реакции и осложнения, вызываемые метоклопрамидом. Обзор литературы... I
- 69(2661). Острый панкреатит, связанный с триметоприм-сульфаметоксазолом..... I7
- 70(2662). Нефротическая протеинурия и гипергликемия, связанные с терапией клонидином..... I9
-
-

Ответственные за выпуск

А.С. ЛОПАТИН, А.А. КУЛЬГИНА

Редактор С.В. Решетина

Корректор Т.Ю. Литвак

Подписано к печати 3.10.86.

Форм.бум. 60x84/16.

Офсетная печать. Печ.л. I,25; усл.л. I,16; уч.-изд.л. 0,99.

Тираж 27 541 экз. Публикаций 3. Заказ № 888. Цена 20 коп.

Издание Всесоюзного научно-исследовательского института
медицинской и медико-технической информации
Министерства здравоохранения СССР

Адрес: 109240. Москва, Ж-240, Москворецкая набережная, 2а.

Отпечатано в ЦК ВНИИМИ. 119285. Москва, 2-й Мосфильмов-
ский пер., 5.

31.23
1
7
10
11
лет
И-
.. 13
рфи-
той 18

Министерство здравоохранения СССР
ВСЕСОЮЗНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
МЕДИЦИНСКОЙ И МЕДИКО-ТЕХНИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Экспресс-информация

Выпуск 10

Москва 1986

Издается с 1968 г.

Выходит ежемесячно

68(2660). ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ И ОСЛОЖНЕНИЯ,
ВЫЗЫВАЕМЫЕ МЕТОКЛОПРАМИДОМ

Обзор литературы

А.В. Астахова

Т.Д. Литвак
60x84/16.
.-изд.л. 0,91.
аяяз № 819.
набережная, 28.
-и Мосфильмов-

Метоклопрамид (реглан, церукал) предложен для медицинского применения около 20 лет назад в качестве эффективного средства для лечения и профилактики тошноты разного происхождения. Доказана его эффективность также при лечении эзофагального рефлюкса, гастропарезов, диспепсий и разных функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта. Большую практическую значимость имеет установленная к настоящему времени эффективность препарата в предотвращении изнуряющей больных тошноты, связанной с приемом цитотоксического средства — цисплатина.

При проведении фармакодинамических исследований у людей обнаружено, что метоклопрамид влияет на моторику

желудочно-кишечного тракта вскоре после его приема внутрь или после внутривенного введения. Под воздействием препарата увеличиваются амплитуда сократительных движений пищевода, нижнего эзофагального сфинктера, амплитуда и частота сокращений антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки [18]. За счет влияния на моторику ускоряется опорожнение желудка. Препарат стимулирует сократимость гладких мышц кишечника, приводя к уменьшению времени прохождения пищевых масс по тонкому кишечнику. Метоклопрамид не влияет на желудочную секрецию.

Точный механизм действия метоклопрамида на желудочно-кишечный тракт остается невыясненным. Однако установлено, что сокращения пищевода и желудка, вызванные препаратом, угнетаются антихолинергическими средствами, такими, как атропин, и потенцируются холинергическими средствами, например карбохолом и метахолином. Метоклопрамид не обладает антихолинестеразной активностью и на его эффекты не влияют ганглиоблокаторы [13].

Имеются три гипотезы, объясняющие механизм действия препарата на желудочно-кишечный тракт. В соответствии с одной из них он связан с потенцированием холинергических эффектов, согласно другой гипотезе — с угнетением дофаминергических замедляющих двигательных нейронов, и, наконец, влияние метоклопрамида объясняют прямым воздействием на гладкие мышцы.

Метоклопрамид воздействует на центральную нервную систему, вызывая нейролептоподобные эффекты, такие, как каталепсия и обратное развитие поведенческих реакций на амфетамин и апоморфин. Центральные эффекты препарата обусловлены блокадой центральных дофаминовых рецепторов [16].

Метоклопрамид оказывает влияние на сердечно-сосудистую и эндокринную системы. Так, в исследовании M. Pegg [11] показано, что у больных со сниженным АД в период общей анестезии внутривенное введение метоклопрамида в дозе 10 мг приводило к еще большему падению АД. Автор

предполагает, что гипотензия, вызываемая метоклопрамидом, является следствием расширения периферических сосудов.

Е. Agabiti-Rosei и соавт. [1] наблюдали возникновение гипертонических кризов у 3 больных с феохромоцитомой после внутривенного введения 10 мг препарата. Поэтому оправдана рекомендация авторов считать наличие феохромоцитомы у больных противопоказанием к применению метоклопрамида.

Имеются единичные сообщения о развитии нарушений сердечного ритма у больных, получающих метоклопрамид [19].

Метоклопрамид стимулирует высвобождение пролактина. Полагают, что увеличение содержания пролактина в сыворотке крови связано с блокированием угнетения секреции пролактина, опосредованного дофамином [6].

Ряд исследований посвящен изучению фармакокинетики препарата [13, 15]. Показано, что максимальная его концентрация в сыворотке крови после приема внутрь 20 и 40 мг достигается через 1 ч и составляет 40 и 80 нг/мл соответственно. Однако авторы обращают внимание на вариабельность этого показателя у отдельных индивидуумов. Кроме того, установлено, что относительная биодоступность метоклопрамида была ниже при ректальном введении (40 мг) препарата, чем при оральном (26,7 мг).

Препарат легко проникает в материнское молоко, где его концентрация через 2 ч после приема внутрь выше, чем в плазме крови. Около 80% препарата, введенного пер ор, выводится с мочой через 24 ч либо в неизмененном виде (20%), либо в виде конъюгатов с глюкуроновой или серной кислотой. Период полужизни метоклопрамида составляет 2,6–5 ч у здоровых лиц и приблизительно 14 ч у больных с умеренными или тяжелыми нарушениями функций почек.

Метоклопрамид, применяемый в обычных терапевтических дозах (30–40 мг/сут), вызывает ряд побочных эффектов, которые можно подразделить на неврологические, сердечно-сосудистые, эндокринные, желудочно-кишечные и прочие. По

данным R.Pinder и соавт. [13], побочные эффекты отмечаются приблизительно у 11% леченных больных. При повышении суточной дозы препарата до 30-80 мг частота развития осложнений возрастает до 34% [12]. Обычно побочные реакции на препарат носят обратимый характер после отмены препарата. У больных со злокачественными заболеваниями, которые принимают препарат в больших дозах (2 мг/кг), чаще наблюдается седативный эффект.

Неврологические побочные реакции. Неврологические побочные реакции метоклопрамида H.Leupold [10] подразделяет на три основные группы: 1) дискинетический синдром ("спазм взора", спазм языка и гортанных мышц, кривошея, торсионистонический синдром); 2) акатизия; 3) синдром паркинсонизма. Акатизия и двигательное возбуждение являются наиболее частыми экстрапирамидными реакциями, связанными с терапией метоклопрамидом. Обычно они возникают вскоре после начала лечения и иногда могут быть причиной отмены препарата.

Опыт применения препарата показал, что дети и подростки подвержены большему риску развития неврологических осложнений, которые проявляются чаще всего дистоническими реакциями [5].

Среди дистонических реакций, вызываемых метоклопрамидом, вводимым внутривенно или внутрь, описаны опистотонус, миоклонии, "спазм взора", судороги мышц. Обычно эти нарушения постепенно регрессируют после отмены препарата и (или) применения антигистаминных или антихолинергических средств [21].

B.Terrin и соавт. [20] исследовали противорвотное действие препарата у детей и подростков, получающих противораковую терапию. В течение 5 мес 8 больных в возрасте от 6 до 19 лет получали метоклопрамид в дозе 0,5 мг/кг каждые 4-8 ч в течение 48 ч (всего 1-3 курса); 7 больным препарат вводили внутривенно капельно, 1 больная принимала его внутрь. В результате у 7 из 8 больных возникло 13 побочных реакций: 10 экстрапирамидных, 1 реакция в виде рез-

кой ажитации, 2 - резкой ажитации в сочетании с экстрапирамидными расстройствами. Экстрапирамидные реакции включали глазодвигательный криз, кривошею, непроизвольное поднятие руки, тремор конечностей, гримасничанье, дизартрию с непроизвольными движениями языка. Ажитация описывалась больными как ощущение крайней нервозности, часто сопровождавшейся дрожью. Она возникала через несколько минут после внутривенного введения однократной дозы, в то время как экстрапирамидные реакции развивались в течение 1-2 ч после введения 3-10 доз. В 7 случаях развития реакции больные получали метоклопрамид в дозе ≤ 1 мг/кг. Эти данные свидетельствуют о возможности возникновения осложнения при лечении небольшими дозами. У некоторых из этих больных прием 25 мг дифенгидрамина приводил к быстрому обратному развитию симптомов осложнения.

Авторы данного исследования обращают внимание на то, что в некоторых странах, где препарат часто назначали детям в качестве противорвотного средства, в связи с частыми побочными реакциями на него было принято решение не применять его в педиатрии.

P. Reasbeck и A. Hoesenbocus [14] зарегистрировали смертельный исход указанных осложнений у взрослого. Больному в возрасте 71 года через 2 нед после холецистэктомии был назначен метоклопрамид в дозе 10 мг 4 раза в день для коррекции тошноты и рвоты. Через 4 дня больной стал ажитированным, появилась желтуха (уровень билирубина в сыворотке крови 67 ммоль/л), содержание мочевины в крови достигло 16,5 ммоль/л. Препарат был отменен, но это не предупредило возникновения через несколько часов дистонической реакции: ригидности мышц конечностей, запрокидывания головы назад, протрузии языка. Между гиперкинетическими разрядами наблюдали крупноразмашистый тремор конечностей и языка. После первого пароксизма АД снизилось до 90/50 мм рт.ст. и сохранялось на этом уровне в дальнейшем. После второго приступа стали вводить внутримышечно прокилидин (холинолитик), а после третьего - внутривенно. Через

несколько часов наступила остановка сердца. Реанимационные мероприятия оказались безуспешными. При вскрытии обнаружили отек мозга и атероматоз коронарных артерий, но без признаков инфаркта миокарда.

По мнению авторов, тяжелый исход лекарственной патологии был обусловлен повышенной чувствительностью больного к метоклопрамиду, частичной обструкцией желчного протока и нарушением функции почек.

С длительной терапией метоклопрамидом связан риск развития паркинсонических реакций в виде типичного тремора, ригидности и акинезии. Частота их возникновения выше у лиц пожилого и старческого возраста. В одном из расширенных исследований было установлено, что болезнь Паркинсона, вызываемая метоклопрамидом, развивается в среднем через 8,7 мес от начала лечения препаратом в средней суточной дозе 29,5 мг. Симптомы осложнения в большинстве случаев обратимы после отмены препарата [7].

Относительно недавно в литературе стали появляться сообщения о развитии такого тяжелого, иногда необратимого осложнения, как поздняя дискинезия, вследствие лечения метоклопрамидом. Первое такое сообщение было опубликовано в 1978 г. [9].

В. Wiholm и соавт. [22] проанализировали 11 сообщений, присланных в Шведский комитет по побочным реакциям лекарственных средств за период с 1977 по 1981 г. Анализ показал, что симптомы поздней дискинезии возникали в основном у женщин, средний возраст которых составлял 76 лет. Средняя продолжительность лечения до появления симптомов осложнения составляла 1 год. Суточная доза препарата колебалась от 10 до 60 мг.

Истинная частота этого осложнения окончательно не установлена. По предварительным статистическим данным, основанным на соотношении количества назначений препарата и общего количества препарата, поступающего в продажу, она составляет 1 случай на 2000 - 2800 годового потребления. У лиц старше 70 лет частота осложнения выше - 1 на

1000 больных. По мнению авторов, больным старческого возраста с легкими формами желудочно-кишечных заболеваний метоклопрамид не следует назначать на длительный период лечения.

Побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы. Зарегистрированные к настоящему времени побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы включают гипертензивные кризы, острую гипотензию и брадикардию. E. Agabiti-Rosei и соавт. [I] наблюдали гипертонические кризы у 3 больных с феохромоцитомой после внутривенного введения 10 мг метоклопрамида. Так, до назначения препарата АД у больного колебалось в диапазоне 290/120 - 140/95 мм рт.ст., и после введения метоклопрамида систолическое давление повысилось до 340 мм рт.ст. У другого больного с болезнью Паркинсона отмечен подъем АД со 170/110 до 270/140 мм рт.ст. Одновременно больной получал и другие препараты: амитриптилин, дигоксин и циклопентиазид. АД повышалось через 24 ч после введения метоклопрамида (10 мг), леводопы (50 мг) и карбидопы (5 мг) и понижалось после отмены только метоклопрамида.

M. Pegg [II] наблюдал острое падение АД (до 50 мм рт.ст.) у 20 больных, которым метоклопрамид в дозе 10 мг был введен в период проведения анестезии. Эти больные находились на терапии разными анестетическими средствами иногда в сочетании с ганглиоблокаторами. Метоклопрамид был введен за 10-20 мин до окончания операции.

Случай выраженной брадикардии, развившейся сразу же после внутривенного введения 15-17 мг метоклопрамида, описан H. Schulze и J. Winkler [17]. Нарушение ритма возникло у больного с отсутствием в анамнезе каких-либо сердечно-сосудистых заболеваний и не получавшего других препаратов. Частота возникновения и механизм сердечно-сосудистых осложнений остаются не установленными к настоящему времени.

Эндокринные нарушения. Метоклопрамид является мощным стимулятором секреции пролактина [13] у мужчин и женщин.

Описано появление галактореи, связанной с повышением содержания пролактина, на фоне лечения препаратом в суточной дозе 15–30 мг. Первые симптомы осложнения в среднем появляются через 23 дня от начала лечения, и нормализация показателей, а также исчезновение симптомов наблюдаются в среднем через 57 дней после прекращения приема препарата [3].

Интерес представляет работа [4], в которой авторы наблюдали эндокринные нарушения в виде галактореи у больной 49 лет. Она получала в течение нескольких месяцев по поводу рефлюксэзофагита циметидин и антацид. В связи с малой эффективностью циметидин был отменен и назначен метоклопрамид по 10 мг 3 раза в день в дополнение к антацидным средствам. Через 3 мес от начала приема метоклопрамида у больной появились галакторея, головная боль, исчезло либидо. Содержание пролактина в сыворотке крови было повышенным. На рентгенограммах черепа имелись признаки аденомы гипофиза. Была заподозрена пролактинома, спровоцированная или демаскированная метоклопрамидом. Препарат был отменен. В течение последующих 4 мес отмечались снижение уровня пролактина в сыворотке крови до нормы и исчезновение патологической симптоматики.

Авторы считают маловероятной связь описанных выше симптомов с применением других препаратов. Циметидин был отменен за 2 мес до появления патологической симптоматики. Приведенное наблюдение интересно сочетанием гиперпролактинемии и аденомы гипофиза, появившихся на фоне приема метоклопрамида. Эстрогены, повышающие уровень пролактина, по данным некоторых исследований, могут быть причиной возникновения опухолей гипофиза. Однако у данной больной, вероятнее всего, были бессимптомная опухоль гипофиза, которая наблюдается у 5–10%, и сопутствующая лекарственная гиперпролактинемия. Быстрое исчезновение гиперпролактинемии после отмены метоклопрамида свидетельствовало в пользу ее лекарственного происхождения; при истинной пролактиноме гиперпролактинемия присутствует постоянно.

О. Andersen и соавт. [2] приводят описание случая развития гиперпролактинемической аменореи у женщины 24 лет, вызванной метоклопрамидом. Больная обратилась с жалобами на аменорею, продолжающуюся 7 мес. В прошлом женщина соматически и гинекологически была здорова, оральных контрацептивов не принимала. За 2 мес до возникновения аменореи был назначен метоклопрамид (по 10 мг 3 раза в день) по поводу диспепсических нарушений (отрыжка, метеоризм, боли в животе и т.п.). Препарат принимала 9 мес. Тщательное обследование позволило выявить выраженную гиперпролактинемию - 162,2 мкг/л (норма 3,9-21,4 мкг/л), которую расценили как единственную причину моносимпатической вторичной аменореи, возникшей в результате приема метоклопрамида. Препарат был отменен, и через 3 нед появилась менструация. В дальнейшем содержание пролактина в сыворотке крови и менструальный цикл нормализовались.

Таким образом, метоклопрамид пополнил перечень препаратов (психотропные средства, опиаты, альфа-метилдофа, резерпин), стимулирующих секрецию пролактина.

В табл. I суммированы данные о спектре и частоте развития осложнений при применении метоклопрамида в зависимости от назначаемой дозы.

Т а б л и ц а I

Частота возникновения побочных эффектов (в процентах) у больных, получающих метоклопрамид или плацебо (результаты двойного слепого исследования) [8]

Побочные эффекты	Метоклопрамид				Плацебо	
	30-80 мг/сут внутри	10-20 мг/сут внутривенно или внутри- мышечно	1 мг/кг, 6 доз	2 мг/кг, 5 доз	внутри	внутри мышечн или внутри венно
I	2	3	4	5	6	7
Со стороны ЦНС:	24	12	18	81	11	9
сонливость	9	8		76	4	7

Продолжение

I	2	3	4	5	6	7
головокруже- ние	3	3	-	-	3	2
беспокойство	2	-	-	-	-	-
экстрапирамид- ные расстройства	9	I	18	5	3	-
акатизия	8	I	18	-	2	-
дистония	I	-	-	5	I	-
Со стороны желу- дочно-кишечного тракта:	2	0,4	9	43	-	-
тошнота	I	0,4	-	-	-	-
диарея	2	-	9	43	-	-
Другие	-	4	-	-	-	-
Депрессия	2	0,4	-	-	-	-
Недомогание	-	-	-	-	0,3	-
Гинекомастия	0,3	-	-	-	-	-
Тахикардия	-	0,4	-	-	-	-
Отмена препарата	6	-	-	-	I	-
Общая частота побочных реакций, %	34	14	27	81	19	12
Общее число боль- ных	321	236	11	21	314	215

Как показывает опыт применения препарата, побочные эффекты, как правило, носят дозозависимый характер. Это свидетельствует о возможности их предотвращения при соблюдении режима применения метоклопрамида.

Обычной рекомендуемой суточной дозой препарата для взрослых при его применении внутрь являются 30-40 мг. Лучше всего метоклопрамид принимать за 30 мин до еды. Дозы для подростков и детей в возрасте до 14 лет составляют 5-10 мг 2-3 раза в день, 0,1 мг/кг соответственно. У детей моложе 14 лет общая суточная доза препарата не должна превышать 0,5 мг/кг в сутки.

При использовании метоклопрамида для проведения диагностических исследований R.Harrington и соавт. [8] рекомендуют использовать препарат в разовой дозе 10 мг. Его вводят внутривенно в течение 1-2 мин за 10 мин до процедуры. В аналогичной клинической ситуации у больных в возрасте до 14 лет метоклопрамид назначают с учетом возраста и массы тела (от 1 до 5 мг).

Для профилактики тошноты, вызываемой цисплатином, метоклопрамид разводят в 50 мл раствора для внутривенного введения, и препарат инъецируют в течение 15 мин и более. Авторы рекомендуют начинать его введение за 30 мин до применения цисплатина и повторяют каждые 2 ч по 2 дозы, затем через каждые 3 ч по 3 дозы. Начальная доза составляет 2 мг/кг, затем ее снижают до 1 мг/кг. При этом следует помнить, что дети составляют особую группу риска в отношении развития экстрапирамидных расстройств.

Спектр побочных реакций и осложнений вследствие применения метоклопрамида включает сухость во рту, депрессию и метгемоглобинемию (у преждевременно родившихся), сыпь, отек Квинке [13].

Важным вопросом практической медицины является учет возможного взаимодействия метоклопрамида с другими одновременно назначаемыми препаратами. Известно, что тонкий кишечник является основным местом всасывания большинства лекарств путем пассивной диффузии неионизированных молекул. Даже низкомолекулярные соединения, которые легко диффундируют, такие, например, как ацетилоалициловая кислота и этанол, всасываются в меньшей степени из желудка, чем из тонкого кишечника. Поэтому время, необходимое для достижения тонкого кишечника (для препаратов, вводимых внутрь), часто становится лимитирующим фактором в процессе абсорбции. В связи с этим не удивительно, что метоклопрамид, который ускоряет эвакуацию желудочного содержимого, изменяет всасываемость некоторых других одновременно назначаемых лекарств. В табл. 2 суммированы сведения о влиянии метоклопрамида на всасываемость других одновременно назначаемых лекарств.

Т а б л и ц а 2

Влияние метоклопрамида на желудочно-кишечную
абсорбцию других одновременно вводимых лекарств [8]

Лекарство	Число наблюдений	Суточная доза (мг) и путь введения метоклопрамида	Влияние на время достижения шок-концентрации препарата	Влияние на максимальную концентрацию препарата	Комментарии
I	2	3	4	5	6
Ацетилсалициловая кислота	20	10, внутримышечно	↓ x)	↑ xx)	Страдающие мигренью
	30	10 "	↔ xxx)	↑	
Атенолол	6	25 внутрь	↔	↔	
Циметидин	8	14 "	↔	↔	Больные с тенденцией к ↓ ППК
	8	20 "	↔	↔	↓ ППК
Диазепам	10	10 внутривенно	↓	↑	
Дигоксин	11	30 внутрь			ППК
		10 "			ППК
Этанол	7	20 внутривенно + внутрь	↓	↑	
Леводопа	13	10 внутривенно или 20 внутрь	↓	↑	
Лоразепам	10	20 внутрь	↔	↔	
Мексилетин		10 внутривенно	↓	↔	
Парацетамол	5	10 "	↓	↑	Медленные абсорбенты
	12	10 внутрь	↓	↔	Здоровые лица
Пивампициллин	6	10 "	↓	↔	

Продолжение

I	2	3	4	5	6
Пропранолол	12	30 внутрь	↔	↔	
Тетрациклин	10	10 + 20 внутри	↓	↔	
Теofilлин	8	10 внутрь	↔	↔	Здоровые лица
Толфенамино- вая кислота	6	10 ректаль- но	↓	↔	Страдаю- щие миг- ренью

- x) Понижение концентрации препарата.
- xx) Повышение концентрации.
- xxx) Незначительное изменение концентрации.

Как видно из табл. 2, совместное применение с метоклопрамидом некоторых препаратов, например, ацетилсалициловой кислоты, диазепама, этанола, леводопы, парацетамола, приводит к укорочению времени, необходимого для достижения их максимальной концентрации в сыворотке крови. Однако в ряде случаев эффект ускоренной эвакуации под влиянием метоклопрамида не сопровождается повышением содержания препаратов в крови.

R. Harrington и соавт. [3], анализируя данные о влиянии метоклопрамида на всасываемость в желудочно-кишечном тракте других препаратов, справедливо отмечают, что некоторые из них нуждаются в подтверждении и определении клинической значимости. Есть данные, свидетельствующие о потенцировании экстрапирамидных эффектов метоклопрамида при его совместном применении с фенотиазинами.

Действие метоклопрамида на моторику желудочно-кишечного тракта необходимо учитывать при назначении его больным с обструктивными или перфоративными заболеваниями.

Завершая обзор данных литературы о побочных реакциях

и осложнениях, вызываемых метоклопрамидом, необходимо еще раз отметить, что общими принципами лечения и профилактики осложнений являются строгое соблюдение противопоказаний к назначению препарата, соблюдение режима доз, контроль за функцией нервной, сердечно-сосудистой и эндокринной систем у больных и своевременная отмена препарата или снижения его доз.

С п и с о к л и т е р а т у р ы

1. AGABITI-ROSEI E., ALICANDRI C.L., COREA L. Hypertensive crisis in patients with pheochromocytoma given metoclopramide. - *Lancet*, 1977, vol. I, p. 600-600.
2. ANDERSEN O.P., HANSEN P., MADSEN H. Hyperprolactinemic amenorrhea induced by Metoclopramid (Primperan). - *Acta obstet. gynec. scand.*, 1981, vol. 60, p. 341-342.
3. AONO T., SHIOJI T., KINUGASA T. et al. Clinical and endocrinological analyses of patients with galactorrhea and menstrual disorders due to sulpiride or metoclopramide. - *J. clin. Endocr.*, 1978, vol. 47, p. 675-680.
4. COOPER B.T., MOUNTFORD R.A., MCKEE C. Galactorrhoea, hyperprolactinaemia, and pituitary adenoma presenting during metoclopramide therapy. - *Postgrad. Med. J.*, 1982, vol. 58, p. 314-315.
5. GOSLIN R.H., GARNICK M.B. Metoclopramide as an antiemetic in patients receiving cisplatin; treatment of cancer chemotherapy induced nausea and vomiting. - *Masson press N.Y.*, 1981, p. 159-165.
6. GRAF K.J., SCHMIDT-GOLLWITZER M., HOROWSKI R., DOROW R. Effect of metoclopramide and lisuride on hypophyseal and gonadal function in men. - *Clin. Endocr.*, 1982, vol. 17, p. 243-251.
7. GRIMES J.D. Parkinsonism and tardive dyskinesia with longterm metoclopramide therapy. - *New Engl. J. Med.*, 1981, vol. 305, p. 1417-1417.

8. HARRINGTON R.A., HAMILTON C.W., BROGDEN R.N. et al. Metoclopramide. An updated review of its pharmacological properties and clinical use. - *Drugs*, 1983, vol. 25, p. 451-494.
9. LAVY S., MELANED E., PENCHAS S. Tardive dyskinesia associated with metoclopramide. - *Brit. med. J.*, 1978, vol. I, p. 77-78.
10. LEUPOLD H. Zerebrale Nebenwirkung bei Metoclopramid (Cerucal) Medikation. - *Z. ärztl. Fortbild.*, 1981, Bd 75, S. 1029-1030.
11. PEGG M.S. Hypotension following metoclopramide injection. - *Anaesthesia*, 1980, vol. 35, p. 615.
12. PERKEL M.S., HERSH T., MOORE C., DAVIDSON E.O. Metoclopramide therapy in fifty-five patients with delayed gastric emptying. - *Amer. J. Gastroent.*, 1980, vol. 74, p. 231-236.
13. PINDER R.M., BROGDEN R.N., SAWYER P.N. et al. Metoclopramide. A review of its pharmacological properties and clinical use. - *Drugs*, 1976, vol. 12, p. 81-131.
14. REASBECK P.C., HOSSENBOSCH A. Death following dystonic reaction to oral metoclopramide. - *Brit. J. clin. Pract.*, 1979, vol. 33, p. 31-31.
15. ROSS-LEE L.M., EADIC M.J., HOOPER W.D., BOCHNER F. Single-dose pharmacokinetics of metoclopramide. - *Europ. J. clin. Pharmacol.*, 1981, vol. 20, p. 465-471.
16. ROTROSEN J., STANLEY M., LAUTIN A. et al. Discrimination of functionally heterogeneous receptor subpopulations; Antipsychotic and antidopaminergic properties of metoclopramide. - *Psychopharmac. Bull.*, 1981, vol. 17, p. 110-113.
17. SCHULZE H.J., WINKLER J.W. A serious incidence after IV injection of Cerucal. - *Dtsch. Gesundh.-Wes.*, 1978, Bd 33, S. 131-134.
18. SCHUTZE-DELRIEU K. Metoclopramide. - *Gastroenterology*, 1979, vol. 77, p. 768-779.

19. SHAKLAI M., PINKHAS J., DE VRIES A. A metoclopramide and cardiac arrhythmia. - Brit. med. J., 1974, vol. 2, p. 385-385.
20. TERRIN B.N., WILLIAMS N.B., MAURER H.M. Side effects of metoclopramide as an antiemetic in childhood cancer chemotherapy. - J. Pediat., 1984, vol. 104, p. 138-140.
21. WANDLESS I., EVANS J.G., JACKSON M. Fever associated with metoclopramide-induced dystonic. - Lancet, 1980, vol. I, p. 1255-1256.
22. WIHOLM B.E., MORTIMER O., BOETHINS C. et al. Tardive dyskinesia associated with Metoclopramide. - Brit. med. J., 1984, vol. 288, p. 545-547.
-

69(28)
С ТР
Анто
три
1986

Изве
панкреати
случаях
того же
наблюдени
рован по
5 лет пос
тиоприн
мографии
затылочн
широкого
ческая б
Nocardia
лизации
лом (ТС)
4,8 г/су
ли на се
содержан
Че
токсазо
воте, б
шумы. Э
2 нед. I
нерализо
намичес
установл
томограф
увеличен
10 мес д

69(2661). ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ, СВЯЗАННЫЙ
С ТРИМЕТОПРИМ-СУЛЬФАМЕТОКСАЗОЛОМ

Antonow D.R. Acute pancreatitis associated with trimethoprim-sulfamethoxazole. - Ann. intern. Med., 1986, 104, 3, 363-366 (англ.)

Известен ряд лекарств, способных вызвать острый панкреатит. Однако строго документированных данных о случаях его развития при повторном назначении одного и того же препарата немного. Автор приводит собственное наблюдение: больной в возрасте 33 лет был госпитализирован по поводу генерализованного припадка. В течение 5 лет после трансплантации трупной почки он получал азиатиприн и преднизон. При сканировании и компьютерной томографии черепа у больного был выявлен абсцесс в левой затылочной области. Через 3 нед лечения антибиотиками широкого спектра действия была произведена стереотаксическая биопсия мозга. В культуре аспирата мозга выявлена *Nocardia asteroides*, в связи с чем на 25-й день госпитализации было начато лечение триметоприм-сульфаметоксазолом (ТС) (триметоприм в дозе 960 мг/сут, сульфаметоксазол 4,8 г/сут). Из данных лабораторного исследования обращали на себя внимание небольшая гипоальбуминемия, повышение содержания азота мочевины крови и креатинина.

Через неделю от начала терапии триметоприм-сульфаметоксазолом (ТС) у больного появились тошнота, боли в животе, болезненность при пальпации, уменьшились кишечные шумы. Эта симптоматика прогрессировала в последующие 2 нед. При рентгенографии брюшной полости обнаружена генерализованная кишечная непроходимость. В результате динамического исследования сывороточной амилазы и липазы установлено повышение их активности. При компьютерном томографическом сканировании живота выявлено диффузное увеличение размеров поджелудочной железы. Ранее, за 10 мес до этого исследования, больному была произведена

холецистэктомия по поводу бескаменного холецистита. В момент развития острого панкреатита больной получал следующие лекарства: азатиоприн, метилпреднизолон, фенобарбитал, дилантин, атенолол, фуросемид, ТС. Внутривенно он получал аминокислоты, декстрозу и липиды. Повышения уровня сывороточных триглицеридов не наблюдалось. Больному был поставлен диагноз лекарственного острого панкреатита. Фуросемид был отменен, однако клинического улучшения не отмечалось в течение I нед. В связи с лейкопенией и стойкими симптомами панкреатита азатиоприн был отменен на 47-й день лечения. В последующие 2 нед симптомы поражения поджелудочной железы нарастали, к 60-му дню значительно повысилась активность сывороточной амилазы (1047 ЕД/л). В связи с подозрением на лекарственный (вызванный сульфаниламидами) панкреатит ТС был отменен, несмотря на наличие у больного абсцесса мозга. Назначен миноциклин. В последующие 72 ч после отмены ТС было отмечено заметное улучшение состояния больного. В течение 2 нед активность амилазы сыворотки крови медленно снизилась до 150-200 ЕД/л.

Из-за повторного повышения температуры тела, увеличения размеров абсцесса мозга и из-за наличия в культуре дренажного материала *Nocardia asteroides* больному был повторно назначен ТС. В течение 72 ч у него возобновились боли в животе, появилась кишечная непроходимость, в крови определялись лейкоцитоз, гипокальциемия. Вновь резко повысилась активность сывороточной амилазы до 2075 ЕД/л. Повторно ТС был отменен. В последующую неделю наблюдалось уменьшение клинических проявлений панкреатита. Было произведено хирургическое удаление абсцесса, однако больной умер в восстановительном периоде от эмболии легких.

В приведенном наблюдении, по мнению автора, развитие панкреатита было тесно связано с применением ТС. Хотя больной получал и другие медикаменты, способные вызвать острый панкреатит, — азатиоприн и фуросемид, наличие связи возникновения острого панкреатита с назначением ТС и

острый возв
применения
роли ТС в ра
В литер
панкреатита
лазосульфани
связь острог
препаратов б
Случай

лечениях одни
ваат, что в
при лечении
тер желудочн
острого панк
дочно-кишечн
Библиография

70(2662
СВЯЗАНН
Jossels
and hyp
Amer. J

При тер
ние нарушени
ных показан
и глюкозе. О
тель у людей
ним некоторы
цию инсулина
рецепторов. Э
наблюдение. В
зависимым диа

быстрый возврат симптомов осложнения после повторного применения препарата свидетельствует об этиологической роли ТС в развитии острого панкреатита.

В литературе имеются 2 сообщения о развитии острого панкреатита вследствие лечения сульфаметизолом и салицилазосульфамиридином (сульфасалазином). В обоих случаях связь острого панкреатита с применением сульфаниламидных препаратов была подтверждена повторным их назначением.

Случаи развития патологии поджелудочной железы при лечении одним триметопримом неизвестны. Автор подчеркивает, что в приведенном наблюдении симптомы осложнения при лечении сульфаниламидами носили неспецифический характер желудочно-кишечных расстройств. Возможность развития острого панкреатита следует учитывать при появлении желудочно-кишечной симптоматики у больных, получающих ТС.

Библиография: 3 названия. — реф. И.С т а н к о в с я а

70(2662). НЕФРОТИЧЕСКАЯ ПРОТЕИНУРИЯ И ГИПЕРГЛИКЕМИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ТЕРАПИЕЙ КЛОНИДИНОМ

Josselson J., Sadler J.H. Nephrotic-range proteinuria and hyperglycemia associated with clonidine therapy. — Amer. J. Med., 1986, 80, 3, 545-546 (англ.)

При терапии клонидином метаболические и биохимические нарушения встречаются редко. В эксперименте на животных показано, что клонидин может ухудшать толерантность к глюкозе. Относительно влияния клонидина на этот показатель у людей получены разноречивые сведения. Так, по данным некоторых работ, клонидин угнетает эндогенную секрецию инсулина посредством стимуляции альфа-адренергических рецепторов. Этот эффект блокируется фантоламином. Описано наблюдение, в котором у больного со стабильным инсулин-зависимым диабетом потребовалось увеличить дозу инсулина

для контроля гликемии при добавлении к метопрололу клонидина для лечения гипертензии. Предполагают, что в этом случае комбинация блокады бета-рецепторов и стимуляция альфа-2-рецепторов, вызванная препаратами, могла привести к угнетению секреции инсулина поджелудочной железой. В доказательство справедливости своей гипотезы авторы продемонстрировали *in vitro* связывание клонидина с альфа-2-рецепторами в гомогенате поджелудочной железы крыс.

Случаи нарушения функции почек под влиянием клонидина до сих пор не известны.

Авторы приводят наблюдения, в котором, по их мнению, под влиянием клонидина появились нарушения углеводного обмена и протеинурия нефротического порядка.

Наблюдения. Больному в возрасте 68 лет, длительно страдавшему гипертензией, в 1961 г. была произведена односторонняя нефрэктомия с целью коррекции АД, так как при пиелографии не было получено изображения одной почки. В последующем АД удавалось контролировать метилдофой и гидрохлортиазидом в течение 18 лет. Однако в связи с развитием импотенции метилдофа была отменена. Лечение проводилось пропранололом и гидралазином. Через 3 года пропранолол был заменен метопрололом. В последующие 3 года АД хорошо контролировалось метопрололом, гидралазином и тиазидом, а затем гидралазин был заменен клонидином по 0,2 мг 2 раза в сутки. Бета-блокаторы отменили. При обследовании, проведенном спустя 6 нед, АД было нормальным, в моче определялись протеинурия (4+) и глюкозурия (I+). Протеинурия была выявлена и в суточной моче; содержание сахара в крови натошак повышено. При электрофоретическом исследовании сыворотки крови обнаружены признаки нефротического синдрома. Клонидин был отменен. Спустя 5 мес гипергликемия, глюкозурия и протеинурия продолжали оставаться. Периодические исследования за последние 10 лет не выявили признаков нарушения толерантности к глюкозе, диабетической или гипертонической ретинопатии. Скорость клубочковой фильтрации оставалась стабильной со времени нефрэктомии. Биопсия единственной почки не производилась.

Авторы впервые описали случай длительной глюкозурии и ухудшения толерантности к глюкозе, хронически связанный с применением клонидина. Кроме того, ими впервые выявлена связь между терапией клонидином и выраженной протеинурией. Заслуживает внимания также развитие тяжелой протеинурии до появления гипергликемии. Полагают, что быстрое развитие нефротической протеинурии за короткое время маловероятно, хотя диабетическая нефропатия бывает и у больных с нормальным содержанием сахара в крови. Известны случаи небольшой глюкозурии у больных с недиабетическим заболеванием почек.

Возможно, что выявленные в приведенном наблюдении патология углеводного обмена и протеинурия только совпадают с началом терапии клонидином. Однако это наблюдение подтверждает мнение некоторых исследователей, что клонидин и бета-блокаторы могут оказывать суммированное или синергичное действие на подавление эндогенной секреции инсулина. Наконец, полученные данные о том, что гипергликемия, глюкозурия и протеинурия наблюдались у больного длительное время после отмены клонидина подтверждают, что нарушения метаболизма глюкозы могут быть необратимыми у предрасположенных лиц. В заключение авторы рекомендуют следить за состоянием углеводного обмена и возможным появлением протеинурии у больных, получающих одновременно клонидин и бета-блокаторы. Библиография: 9 названий. — реф. И.С т а н -
к о в с к а я

Министерство здравоохранения СССР
ВСЕСОЮЗНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
МЕДИЦИНСКОЙ И МЕДИКО-ТЕХНИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Экспресс-информация

Выпуск II

Москва 1986

Издается с 1968 г.

Выходит ежемесячно

71(2663). ДИАГНОСТИКА МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ АЛЛЕРГИИ
Sabbah A., Drouet M., Bonneau J.C., Le Sellin J.
Diagnostic de l'allergie médicamenteuse. - Allerg.
et Immunol., 1986, 18, 3, 11-14 (фр.)

Медикаментозная аллергия представляет собой в основном иммунопатологический процесс, который может проявляться как анафилактический шок, токсикодермия, цитопения, аллергические гепатиты.

Лекарство может вызвать иммунологические реакции, относящиеся к разным типам (I, II, III или IV), реакцию гистаминолиберации, которая сопровождается активацией комплемента при участии анафилатоксинов C_{3a}, C₅, токсические реакции, например аплазию костного мозга с поражением всех трех линий кроветворения (при аллергических лекарственных реакциях поражается, как правило, одна из линий).

Наиболее часто лекарства вызывают иммуноаллергические реакции I типа.

Развитию аллергических медикаментозных реакций способствуют:

- чрезмерное потребление лекарства (при самолечении);
- атопическая предрасположенность;
- применение лекарств с большой молекулярной массой, таких, как гамма-глобулин, сыворотки, гормоны (АКТГ), декстран;

- способ применения лекарств, пути введения, например внутривенный путь введения лекарств более иммуногенен и способствует связи лекарства с белками; то же самое при вдыхании лекарств;

- прерывистое применение лекарства способствует, по мнению авторов, сенсibilизации к нему.

Лекарство часто представляет собой гаптен, который только после связи с белком становится антигеном.

Клиническая симптоматика лекарственной аллергии весьма разнообразна: анафилактический шок, повышенная температура тела, эозинофилия, сывороточная болезнь, токсикодермии, цитопении, нефропатии, аллергические гепатиты.

Анафилактический шок — наиболее тяжелая форма лекарственной аллергии, часто заканчивающаяся смертью больного.

Повышенная температура и эозинофилия могут быть изолированными проявлениями лекарственной аллергии, и только отмена лекарства вызывает регресс патологических симптомов. При повторном введении лекарства наблюдается рецидив лихорадки и эозинофилии.

Сывороточная болезнь возникает на 8-10-й день после введения гетерологичной сыворотки. Сывороточная болезнь сопровождается лихорадкой, уртикариями, артралгиями и протеинурией.

Эффективным средством ликвидации этой патологии является кортикостероидная терапия.

Токсикодермии представляют собой различные экзантемы уртикарного типа с отеками Квинке или без них. Токсикодермия — одно из наиболее частых проявлений медикаментозной аллергии (более 50%). Отмена лечения приводит к исчезновению сыпи.

Цитопении медикаментозного происхождения могут быть изолированными, например тромбоцитопеническая пурпура или гемолитическая анемия. Аллергические медикаментозные нефропатии проявляются гломерулонефритами, обусловленными наличием депо циркулирующих иммунных комплексов на уровне базальных гломерулярных мембран или в мезенхиме.

Интерстициальные нефриты бывают двух типов: токсические (например, вызванные фенацетином) или аллергические, включая поражение канальцев (например, вызванные фенилиндандионом).

Аллергические гепатиты появляются после латентного периода сенсибилизации длительностью от I до 4 нед. Гепатиты могут быть цитолитическими, холестатическими или смешанными. К гепатиту нередко присоединяются токсикодермия, лихорадка и эозинофилия. Чаще всего развитию гепатита способствует применение общих анестетиков, галотана, хлорпромазина, фенилбутазона.

967-2
Диагноз лекарственной аллергии ставится на основании опроса и тестов: кожных, провокационных и тестов *in vitro*. При опросе стараются выяснить хронологию появления осложнения, применение больным ранее лекарства, вызвавшего осложнение. Кожные тесты не всегда информативны и могут сами по себе стать причиной осложнения. Кожные тесты положительны, если в организме присутствует соответствующий антиген. Проводят их с ферментами, инсулином, веществами с высокой молекулярной массой, с пенициллином. Тесты *in vitro* — тест трансформации лимфоцитов (ТТЛ) отражает реакцию со стороны Т- и В-лимфоцитов и степень сенсибилизации к лекарствам. Например, ТТЛ положителен с бычьим инсулином у инсулинрезистентного больного, что, по-видимому, обусловлено наличием антител, нейтрализующих инсулин, и поэтому для данного больного необходимо увеличить дозу инсулина.

Постановка тестов дегрануляции базофилов (ТДБ) и радиоаллергосорбентного теста (РАСТ) не всегда возможна из-за отсутствия нужных антигенов. Тест Кумбса прямой и непрямой используют для диагностики цитолитических реакций II типа.

Как и кожные тесты, тесты *in vitro* недостаточно информативны для того, чтобы с уверенностью говорить о повышенной чувствительности к лекарству.

Провокационные тесты (ПТ) достаточно информативны, но они должны проводиться только в условиях стационара и под контролем уровня гистамина в плазме. Для объективной интерпретации результатов провокационных тестов больным назначают одновременно и плацебо. ПТ проводят в ситуации, когда необходимо срочно решить вопрос о назначении лекарств. При постановке ПТ используют лекарство в количестве 1-10% от терапевтической дозы. Если реакция не развивается, то через 15-60 мин можно вводить препарат.

Для профилактики лекарственных аллергических реакций применяют кортикостероиды, адреналин, антигистаминные препараты. Схема профилактического назначения этих препаратов следующая: преднизон внутрь 50 мг 3 раза в день через каждые 6 ч, затем внутримышечное введение антигистаминного препарата, блокирующего H_1 -рецепторы (50 мг); после этого подкожно вводят 25 мг адреналина.

Для купирования побочных реакций при зуде используют антигистаминные препараты, особенно с блокирующим H_2 -рецепторы действием типа циметидина или ранитидина. При системных реакциях, вызванных лекарствами, применяют кортикостероиды.

При анафилактическом шоке введение адреналина обязательно. — реф. Р.Ш и ф р и н а

72(2664). ВАСКУЛИТЫ ВСЛЕДСТВИЕ ГИПЕРСЕНСИБИЛИЗАЦИИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Hannedouche Th., Godin M., Fillastre J.P. Vascularites d'hypersensibilité d'origine médicamenteuse. — Ann. Méd. Interne, 1986, 137, 1, 57-64 (фр.)

Реакции гиперсенсibilизации к медикаментам очень разнообразны по клиническим проявлениям: анафилактические реакции, лихорадка, дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, острая интерстициальная нефропатия, некротизирующий ангиит. Многие патологические состояния, не только связанные с лекарствами, имеют общую или сходную анатомическую картину, клинически проявляющуюся васкулитом: наличием повреждений сосудистой стенки с фибриноидным некрозом и полиморфного клеточного инфильтрата с преобладанием пикнотических полинуклеаров. Предлагались разные классификации васкулитов, например учитывающие тип сосуда (артерия, артериола, вена, венула), калибр сосуда (мелкие, средние, крупные), топографию пораженных сосудов (аорта, сосуды легких, брюшной полости, мышц, кожи), гистологические изменения в сосудах (внутренняя оболочка, медиа, адвентиций) и, наконец, гистологический характер инфильтрата.

D. Alarcon-Segovia подразделил васкулиты на четыре группы в зависимости от калибра пораженных сосудов и наличия или отсутствия воспалительной гранулемы:

1. Гигантоклеточные артерииты аорты и крупных сосудов (височный артериит Хортона, болезнь Такаясу).

2. Системные некротизирующие ангииты артерий среднего калибра (узелковый периартериит).

3. Гранулематозный ангиит мелких сосудов (гранулематоз Вегенера, лимфоматозный гранулематоз).

4. Кожно-висцеральные васкулиты мелких сосудов, или группа васкулитов, возникших вследствие гиперсенсibilизации.

В группу васкулитов, связанных с гиперсенсibilизацией, входят васкулит вследствие истинной гиперсенсibilизации; ревматоидная пурпура; острая сывороточная болезнь; васкулит со смешанной криоглобулинемией; васкулит при заболеваниях соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена); васкулит при новообразованиях (миелома, лейкоз, лимфома, рак); уртикарный васкулит гипокomплементарный (синдром Мак

Даффи); васкулит, присоединившийся к некоторым первичным заболеваниям (желчный цирроз, воспалительные заболевания кишечника типа болезни Крона или геморрагического ректоколита, синдром Гудпасчера, ретроперитонеальный фиброз).

Давно обсуждается этиологическая роль лекарств в возникновении гранулематозных ангиитов или аутентичных узелковых периартериитов. Действительно, большинство узелковых периартериитов развивается при лечении сульфаниламидами, пенициллином G, гуанетидином, пропилтиоурацилом, фенопрофеном, дисульфирамом. Такие же узелковые периартерииты могут развиваться при бактериальной десенсибилизации, вакцинации против гриппа, при инфекции, вызванной контаминантными вирусами HB.

Если установлено, что некротизирующий ангиит обусловлен медикаментами, то такой ангиит называют васкулитом.

Васкулиты, обусловленные истинной гиперсенсibilизацией, характеризуются поражением мелких сосудов. Приводится их клиническая и анатомическая характеристика:

- 1) васкулиты мелких сосудов дермы;
- 2) воспалительный инфильтрат, состоящий из полинуклеарных лейкоцитов с измененным ядром (лейкоцитоклазия);
- 3) наличие постоянных кожных наружных проявлений (пурпура, хроническая крапивница);
- 4) генерализованные кожные поражения;
- 5) возможные поражения некоторых других органов;
- 6) время проявления патологических изменений после контакта с экзоантигеном: с 7-го до 10-го дня после первичного контакта и более длительное после повторного контакта;
- 7) быстрая эволюция во времени: исчезновение после прекращения контакта с экзоаллергеном и быстрый рецидив или летальный исход при последующих контактах;
- 8) общий иммуноаллергический патогенез: наличие циркулирующих иммунных комплексов, системная гипокомплементемия.

Частота локализации васкулитов: в коже — от 45 до 100%, в почках — от 29 до 100%, в сердце — от 3 до 60%, в легких (плевра) — от 3 до 55%, желудочно-кишечном тракте — от 15 до 55%, периферической нервной системе — от 3 до 22%, печени — до 50%, причем в 50% случаев васкулит может быть лекарственного происхождения. Летальность при васкулитах, по данным разных авторов, колеблется от 10 до 50%.

Кожные проявления васкулитов вследствие гиперсенситивизации более или менее постоянны; различаются по формам, распространенности и течению. Наиболее часто встречается пурпура в форме петехий, которые располагаются и на слизистых оболочках, формируются буллезные геморрагические пузырьки, приводящие к некротическим изъязвлениям.

Наблюдаются также поражения в форме эритематозных папул, расположенных кольцевидно и напоминающих полиморфную эритему, узелковый дерматит, узелковую эритему, которые локализуются всегда на дорсальной поверхности рук, ног и разгибательных поверхностях локтей и колен.

Уртикарии при васкулитах представляют собой розовые папулы, с эдематозным основанием. Они не исчезают в течение суток в отличие от уртикарий при гипергистаминолиберации. Очаги кожных изменений при васкулитах располагаются симметрично. Клиническое течение приступообразное. Каждое обострение васкулита оставляет остаточную пигментацию или рубцы. Сочетание узелковых изменений кожи, папул и пурпуры известно под названием триады Гужеро. Сочетание триады Гужеро с уртикариями, везикулами, пузырями, язвами свидетельствует о системности поражения и считается тяжелой формой.

Гистологически характер васкулитов характеризуется посткапиллярной инфильтрацией нейтрофильными полинуклеарами с лейкоцитоклазией, фибриноидным некрозом, набуханием эндотелия и пропотеванием эритроцитов. При этом различают два типа клеточных инфильтратов: I) инфильтрация с преобладанием нейтрофильных полинуклеаров, которая сочетается

с гипокомплементацией и наличием депо циркулирующих иммунных комплексов, так бывает при лейкоцитоклазиях, васкулитах при инфекциях или системных заболеваниях соединительной ткани; 2) инфильтрация с преобладанием клеток лимфоцитов с нормокомплементацией, которая встречается при реакциях гиперсенсibilизации замедленного типа при васкулитах медикаментозного происхождения.

Описаны медикаментозные васкулиты с преобладанием в инфильтрате мононуклеарных клеток в сочетании с эозинофильными полинуклеарами при отсутствии тканевого некроза или с наличием фибриноидного некроза. При иммунофлюоресцентном исследовании кожных изменений при васкулитах в 2/3 случаев выявляется наличие депо IgG, IgM, реже - IgA; определяется также и C₃.

Поражения почек, связанные с васкулитом, в среднем встречаются в 40% случаев и проявляются микрогематурией, иногда в сочетании с протеинурией. Почечная недостаточность развивается в 10% случаев.

Гистологические изменения почек разнообразны, но наиболее характерна картина пролиферативного гломерулонефрита сегментарного или очагового, с некрозом или без некроза мелких артерий.

Таким образом, изменения в гломерулах иногда могут быть единственным проявлением васкулита. Реже встречается такой тип поражения почек, когда отсутствует некроз артериол или капилляров. Тогда развивается диффузный эндокapиллярный гломерулонефрит или эндо- и экотракапиллярный гломерулонефрит с повреждением участков эпителия. Иногда в гломерулах наблюдаются изменения, характерные для рубцового фиброза. При иммунофлюоресценции выявляется депо IgG, IgM, C₃ и IgA.

Аллергический васкулит может проявляться и поражением суставов: артралгии и артриты встречаются у 40% больных.

В 20% случаев развиваются васкулиты в легких. Они проявляются кашлем, астмоидной одышкой, транзиторными инфильтратами, реакцией плевры. Иногда множественность поражения

приводит к внутрилегочной микрогеморрагии. При локализации васкулита в желудочно-кишечном тракте может развиваться кишечное и желудочное кровоотечение (в 10% случаев). В других, более редких, случаях может быть перикардиальный васкулит или васкулит сердечной мышцы. При этом наблюдаются сердечная недостаточность, суправентрикулярные нарушения ритма и реже коронарная недостаточность. Диагноз васкулита вследствие гиперсенсibilизации основывается на данных клиники, анамнеза и результатах гистологического исследования. Увеличение СОЭ, гиперлейкоцитоз и эозинофилия крови косвенно подтверждают медикаментозную природу васкулита. Присутствие циркулирующих иммунных комплексов и гипокомплементемия указывает на иммуноаллергический генез васкулита.

В 30-50% случаев причиной васкулита являются лекарства. Среди них бета-лактамы антибиотики и сульфаниламиды представляют собой наиболее обширную группу лекарств, чаще всего вызывающих васкулит. Иногда антибиотик или противовоспалительный препарат прописывают по поводу заболевания, которое само по себе приводит к васкулиту. В этом случае очень важно выявить закономерности в хронологической последовательности между приемом лекарства и возникновением васкулита, а также его регрессом после отмены лекарства.

Васкулит обычно развивается на 7-10-й день лечения. Длительный прием лекарства без побочных эффектов в течение месяцев или лет не исключает возможности сенсibilизации. Прогноз васкулита после отмены медикамента не всегда благоприятен, так как осложнения в сердце и почках могут быть необратимыми. В настоящее время не существует методов биологической диагностики, позволяющих точно установить препарат, являющийся причиной васкулита. Исключение составляет конъюгация бензилпенициллойла пенициллином.

Течение и прогноз васкулита зависят от диссеминации поражения. При изолированных кожных формах смертность равна нулю, при системных поражениях достигает 85% (в основном от почечной и сердечной недостаточности).

Многие авторы предлагают при системных васкулитах применять кортикостероиды и иммуносупрессоры при условии немедленной отмены лекарства, являющегося причиной осложнения.

Причиной васкулита вследствие гиперсенсibilизации могут быть: ацетилсалициловая кислота, аклофенак, аллопуринол, ампициллин, бром, бисульфат, карбамазепин, хлорамфеникол, хлортиазид, хлорпропамид, хлорталидон, циметидин, колхицин, котримоксазол, хромогликат, декстран, дигидантоин, дифенгидрамин, эритромицин, фуросемид, фенбуфен, гризеофульвин, гидралазин, индометацин, ипрониазид, изобруфен, изотоп ^{203}Ra (индий-113), левамизол, мефенамовая кислота, мелфалан, напроксен, пеницилламин, пенициллин G, фенацетин, фенотиазин, фенилбутазон, поливитамины, калия йодид, пропилтиоурацил, хинидин, спиронолактон, сульфаниламиды, тетрациклин, триметадон, вакцины.

Васкулиты могут возникать также при применении гербицидов, инсектицидов.

Ревматоидная пурпура может сочетаться с нейтрофилопенией, пенической пурпурой, поражением суставов, болевым абдоминальным синдромом и с гломерулярной нефропатией.

Ревматоидная пурпура представляет собой васкулит мелких сосудов дермы.

Клинические проявления ревматоидной пурпуры неспецифичны. В литературе ревматоидную пурпуру называют еще аллергической пурпурой или анафилактоидной пурпурой. Гистологические изменения при этом состоянии проявляются периваскулярной локализацией инфильтрата и фибриноидным некрозом кожи. Наиболее специфично для ревматоидной пурпуры наличие постоянного депо IgA в тканях сосудов дермы и в мезангиальном слое сосудов почек в случае сегментарного или очагового гломерулонефрита. Ревматоидную пурпуру могут вызывать различные аллергены (пищевые, вакцины, лекарства). Из лекарств чаще всего пурпуру вызывают антибиотики, затем сульфаниламиды, салицилаты, хинин, тиазидовые диуретики.

Острая сывороточная болезнь (ОСБ) — одна из форм

системного васкулита, возникшего вследствие гиперсенситивизации. Часто ОСБ развивается после введения гетерологичных сывороток (противостолбнячной, реже противооспенной и др.).

Почти всегда ОСБ возникает в процессе лечения недостаточности костного мозга при его трансплантации, когда используются антилимфоцитарные и противотимусные сыворотки.

ОСБ развивается и при приеме некоторых медикаментов: пенициллина, сульфаниламидов, тиюрацила, гидантоина, парааминосалициловой кислоты, фенилбутазона, йодоконтрастных средств, тиазидов, стрептомицина. Время появления первых симптомов ОСБ индивидуально. Обычно после введения препарата возникает зудящая макулопапулезная эритема в точке инъекции за 1-3 дня до появления системных признаков, которые развиваются чаще всего на 7-10-й день после первого контакта с аллергеном. Генерализация ОСБ может продлиться до 2-3 нед. Кожными проявлениями при ОСБ являются полиморфная эритема, скарлатиноподобная и другие неспецифические сыпи, уртикарии (чаще в форме ангионевротического отека). Эритема при ОСБ, как правило, локализуется на коже ладоней и подошв. При гистологическом исследовании кожи находят периваскулярный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов и гистиоцитов. При прямом иммунофлюоресцентном исследовании обнаруживают депо в сосудах кожи IgM, IgA и C₃.

Полиаденопатии, генерализованные артралгии при ОСБ наблюдаются в 30% случаев. К другим проявлениям ОСБ относятся эндокапиллярные очаговые или диффузные гломерулонефриты, миокардиты, коронарные артерииты, энцефалиты, периферические neuropatii (чаще в форме полирадикулоневритов).

При биохимических исследованиях в случае ОСБ выявляют высокий гиперлейкоцитоз, повышение СОЭ, плазмоцитоз, гиперэозинофилию. Последний признак непостоянен. Обычно ОСБ подвергается спонтанному регрессу в течение 2 нед после отмены медикамента. Лечение ОСБ зависит от формы и степени тяжести, но всегда рекомендуют назначение анти-

гистаминных препаратов, а при тяжелых формах – кортико-
стероидов. Библиография: 94 названия. – реф. Р.Ш и Ф`р и -
н а

73(2665). ЛЕГОЧНАЯ ЭОЗИНОФИЛИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Ducolone A., Vandevenne A., Ringwald P., Burghard G.
Poumon éosinophile d'origine médicamenteuse. – Sem.
Nбр. Paris, 1986, 62, 16, 1107-1110 (фр.)

Легочная эозинсфилия, возникающая в результате меди-
каментозного лечения, представляет собой одну из трудней-
ших задач диагностики. Эту патологию дифференцируют от бо-
лезни Хинсона-Периса васкулита, хронической пневмонии,
сопровождающейся эозинофилией, от инфекционных поражений
легких (бактериального, вирусного или паразитарного про-
исхождения).

Авторы приводят 2 наблюдения эозинофилии легких
лекарственного генеза. В одном случае причиной осложнения
было применение пенициллина, в другом – тролеандомина
(ТАО).

Наблюдение I. Мужчина 32 лет был госпитализирован
по поводу двустороннего легочного инфильтрата, выявленно-
го при систематическом обследовании. В анамнезе бронхиаль-
ная астма. До госпитализации в течение месяца больной по-
лучал пенициллин в связи с абсцессом в зубе.

При рентгенографии грудной клетки обнаружен двусто-
ронний легочный инфильтрат с преимущественной локализаци-
ей в верхушечных и прикорневых долях. Проба с туберкули-
ном слабоположительная. Микобактерии туберкулеза не найде-
ны. В гемограмме – $18,4 \cdot 10^9$ /л лейкоцитов, $11 \cdot 10^9$ /л
эозинофилов (цифры даны в абсолютных значениях). Функцио-

нальные пробы печени без изменений. Эндоскопия бронхов не выявила аномалий. При трансбронхиальной биопсии легких в биоптате легочной ткани имелась лимфоплазмочитарная инфильтрация с обилием эозинофильных полинуклеаров. Был поставлен диагноз эозинофилии легких неясной этиологии. Результаты исследований на паразитарную инвазию отрицательные, серологических исследований на аспергиллез и кандидоз также отрицательные. Реакция Ваалера-Роза отрицательная. Волчаночных (LE) клеток, антиядерного фактора, иммунных комплексов не обнаружено. Уровень компонента нормальный. При аллергологическом исследовании положителен кожный тест на акариоз (болезнь, вызванная клещами), положительный радиоаллергосорбентный тест (РАСТ) в присутствии IgE на пенициллин и положительный тест дегрануляции базофилов (ТДБ) в присутствии пенициллина. РАСТ и ТДБ были положительными через 2 мес после отмены пенициллина. После прекращения лечения наблюдались очень быстрый регресс инфильтрации легких и нормализация уровня эозинофилов в крови.

Наблюдение 2. Женщина 62 лет была госпитализирована по поводу приступа бронхиальной астмы. Больная в течение 10 лет страдала атопической астмой (аллергия к домашней пыли). Специфическая десенсибилизация была малоэффективной.

По поводу простуды, сопровождающейся кашлем, больной назначили тетрациклин и тропандомицин (ТАО). Через 15 дней у больной развился приступ диспноэ с хрипами, повысилась температура тела до $38,5^{\circ}\text{C}$, возник некупируемый астматический приступ, что и послужило основанием для госпитализации.

При рентгенографии легких выявлены легочные инфильтраты в апикальных и параварциальных долях. Гемограмма $21,4 \cdot 10^9/\text{л}$ лейкоцитов и $4,55 \cdot 10^9/\text{л}$ эозинофилов. Функциональные пробы печени без изменений. Был поставлен диагноз эозинофильного легочного инфильтрата на фоне бронхиальной астмы.

Паразитарная, грибковая, волчаночная этиология осложнения была в результате специальных исследований исключена.

В крови больной обнаружены циркулирующие иммунные комплексы. Общий уровень комплемента увеличен за счет повышения фракции C_4 . При трансбронхиальной биопсии легких выявлены наполнение альвеол эозинофильными полинуклеарами и некроз стенок артериол. Некротизирующий васкулит при чистых легких обычно является признаком системного поражения. Отсутствовали клинические экстрапульмональные признаки. Данные биопсии кожи, мышц, почек и функции почек были без изменений.

Было решено считать описанную выше патологию медикаментозной, учитывая, что и до госпитализации больная получала курс антибиотикотерапий. После отмены антибиотиков и применения кортикостероидов наступило полное клиническое и рентгенологическое излечение. Через 1,5 года по поводу бронхиальной инфекции больной вновь назначили ТАО. Спустя 5 дней у нее возникла гиперэозинофилия. ТАО был отменен. Через 2 мес при повторном приеме ТАО спустя несколько часов после приема у больной развились отек Квинке и эозинофилия. Таким образом, была подтверждена непереносимость ТАО. Тест дегрануляции базофилов, проведенный через месяц после отека Квинке, был положительный (50% дегранулированных базофилов в присутствии ТАО).

Таким образом, в первом наблюдении причиной эозинофильного инфильтрата следует считать пенициллин, что подтверждается опросом больного (несколько лет ранее отмечалась общая слабость после приема пенициллина); больной получал пенициллин в течение месяца до развития осложнения; быстрый регресс патологической симптоматики после отмены пенициллина; положительный РАСТ на пенициллин и положительный тест дегрануляции базофилов при наличии пенициллина. В этом случае пенициллин, по-видимому, способствовал развитию реакции I типа по классификации Гелля и Кумбса.

Во втором наблюдении осложнение развилось при лечении двумя антибиотиками: тетрациклином и ТАО. Отмена лечения и применение кортикостероидов привели к быстрому регрессу патологической симптоматики. Между тем прием одного ТАО сопровождался гиперэозинофилией и вызвал отек Квинке.

Тест дегрануляции базофилов был положительным в присутствии только ТАО. Прием ТАО вызвал иммунные реакции двух типов: реакцию III типа (наличие циркулирующих иммунных комплексов, аллергический некротизирующий васкулит) и реакцию I типа (отек Квинке, положительный ТДБ в присутствии ТАО).

Возникновение эозинофильного инфильтрата в легких в результате длительного приема пенициллина описано в литературе. Развитие аналогичного осложнения при приеме ТАО впервые описано авторами. Иммуноаллергические сдвиги при применении пенициллина хорошо известны. Это реакции I, или немедленного, типа; цитотоксические реакции II типа; реакции III типа, вызывающие аллергические васкулиты; реакции IV типа, или замедленная гиперсенситализация.

Авторы описали развитие реакций гиперсенситализации немедленного типа и аллергический некротизирующий васкулит (III тип) при приеме тропеомицина.

Таким образом, при легочной эозинофилии всегда необходимо исключить или подтвердить медикаментозную аллергию для обеспечения в дальнейшем правильной тактики ведения больного. Библиография: 15 названий. — реф. Р.Ш и ф р и —
н а

74(2666). ИЗЪЯЗВЛЕНИЕ ТОНКОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ,
ПОЛУЧАЮЩИХ НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ
СРЕДСТВА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Madhok R., MacKenzie J.A., Lee F.D., Bruckner F.E.,
Terry T.R., Sturrock R.D. Small Bowel Ulceration in
Patients Receiving Non-Steroidal Anti-inflammatory
Drugs for Rheumatoid Arthritis. — Quart. J. Med., 1986,
58, 225, 53-58 (англ.)

По данным некоторых исследователей, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) увеличивают проницаемость кишечника и оказывают не прямое действие на воспалительный процесс в тонкой кишке. У экспериментальных животных НПВС приводили к изъязвлению тонкого кишечника. Авторы описывают собственные наблюдения, в которых у больных ревматоидным артритом на фоне длительного применения НПВС развился подобный неспецифический язвенный процесс в тонком кишечнике.

Наблюдение 1. Больная 51 года госпитализирована по поводу ревматоидного артрита, которым страдает 8 мес. Сначала она принимала фенилбутазон в течение 2 нед, а затем напроксен по 1 г. В связи с быстро прогрессирующим синовитом были назначены преднизолон 10 мг и пеницилламин. Из-за развития побочных реакций на пеницилламин (375 мг), включающих изменение вкуса, язвы в полости рта, нейтропению, препарат был отменен. При поступлении в клинику больная жаловалась на недомогание, боли вокруг пупка и дегтеобразный стул (мелену) в течение 3 нед. Через 2 дня после поступления у больной на фоне мелены появилось свежее кровотечение из прямой кишки. При мезентериальной ангиографии выявлено, что источник кровотечения находится в дистальном отделе кишки. Произведена лапаротомия с резекцией пораженного участка.

Наблюдение 2. Больной 62 лет страдал ревматоидным артритом в течение 10 лет. Госпитализирован в связи с появившимися диареей и меленой. Больной получал индометацин по 225 мг в день. При обследовании у него выявлены анемия и стриктура дистального отдела тонкой кишки. Диагностирована болезнь Крона. Лечение индометацином продолжено.

Через 2 мес после выписки больной был повторно госпитализирован по поводу диареи, скрытого кишечного кровотечения и анемии. К лечению добавлен преднизолон в дозе 40 мг в день. При колоноскопии с биопсией болезнь Крона не подтвердилась. После улучшения состояния начали постепенную отмену преднизолона.

Спустя 4 мес вновь возникли мелена и анемия. Произведена лапаротомия, во время которой выявлен источник кровотечения — поверхностное изъязвление кишки.

НПВС были отменены. Через 18 мес содержание гемоглобина оставалось нормальным. Больной получал преднизолон — 5 мг в сутки.

Наблюдение 3. Больной 70 лет страдал ревматоидным артритом в течение 12 лет. Госпитализирован для выяснения причины анемии. До поступления больной получал индометацин по 200 мг в течение 14 мес. Предшествующее лечение ревматоидного артрита включало ряд НПВС и натрий тиомалат золота по 1 г. Из-за упорного синовита лечение индометацином (200 мг) было продолжено, добавлен пеницилламин по 250 мг. Причина анемии не выяснена.

Спустя 18 мес больной был повторно госпитализирован по поводу мелены и анемии. При мезентериальной ангиографии в восходящем отделе кишечника заподозрен артериовенозный порок развития. Произведена правосторонняя гемиколэктомия. Окультное кишечное кровотечение продолжалось. Пеницилламин был отменен в связи с кожно-аллергической реакцией. Терапия индометацином продолжена в дозе 75 мг. Дополнительно больной получал декстропропоксифен и преднизолон (5 мг). Несмотря на лечение, оставалась железодефицитная анемия. При очередной госпитализации произведена лапаротомия, при которой обнаружен источник кровотечения.

Гистологические исследования у всех 3 больных выявили поверхностное изъязвление и неспецифические воспалительные инфильтраты, окруженные нормальной слизистой оболочкой тонкой кишки. При детальном исследовании резецированных участков кишки не обнаружено признаков болезни Крона или каких-либо других причин изъязвления кишечника.

Аналогичная гистологическая картина выявлена у животных, у которых на фоне лечения индометацином образовались язвы кишечника.

При длительной терапии индометацином описано образование язв и стриктуры тощей кишки у больных.

Несмотря на трудность в установлении прямой причинной связи между приемом НПВС и изъязвлением кишечника, гистологическая картина, отсутствие образования язв после отмены НПВС и наличие воспалительного процесса в кишечнике больных, получающих эти препараты, позволяют предположить существование такого эффекта НПВС.

Токсическое действие НПВС на верхние отделы желудочно-кишечного тракта хорошо известно. Большинство препаратов этой группы всасывается в верхних отделах желудочно-кишечного тракта; некоторые из них частично экскретируются с желчью. Установлено, что индометацин попадает в кишечную-печеночную циркуляцию в активном состоянии, поэтому тонкий кишечник подвергается как местному раздражающему действию, так и системному действию НПВС. Предполагают, что наиболее вероятным механизмом является уменьшение синтеза слизистой оболочки простагландина, что приводит к ухудшению биосинтеза мукогликопротеина и увеличивает проницаемость кишечника. Уменьшение целостности кишечника поэтому предрасполагает к развитию таких осложнений.

В приведенных авторами наблюдениях выздоровление наступило после отмены НПВС. У этих больных была также произведена резекция пораженной зоны тонкой кишки, поэтому можно считать, что их выздоровление связано и с хирургическим вмешательством.

В заключение авторы рекомендуют больным с подозрением на изъязвление тонкой кишки вследствие применения НПВС до установления точного диагноза назначать только простые анальгетики. Библиография: 16 названий. — реф. И.С т а н - к о в с к а я

УДК 75(2667). ПЛАЗМАФЕРЕЗ ПРИ ТЯЖЕЛОМ ЛЕКАРСТВЕННОМ ТОКСИЧЕСКОМ ЭПИДЕРМАЛЬНОМ НЕКРОЛИЗЕ

Kamanabroo D., Schmitz-Landgraf W., Czarnetzki B.M.
Plasmapheresis in Severe Drug-Induced Toxic Epidermal Necrolysis. — Arch. Derm., 1985, 121, 12, 1548-1549
(англ.)

Лекар
(ТЭН) пре
ное забол
нием не
то вовле
бронхолег
часто под
биотика,
ревматиче

До с
антисепти
жидкостей
чива.

В ли
го лечени
плазмы. А
давшихся
ным ТЭН

Пол: Воз-
раст
(го-
ды)

Жен. 18

Муж. 65

Муж. 27

Жен. 37

Жен. 28

Лекарственный токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) представляет собой редкое, но потенциально летальное заболевание, характеризующееся внезапным возникновением некроза эпителия кожи. В патологический процесс часто вовлекаются желудочно-кишечный тракт, мочеполовые пути, бронхолегочная система. По данным литературы, наиболее часто подобное осложнение вызывают сульфаниламиды, антибиотики, барбитураты, гидантоины и нестероидные противовоспалительные средства.

До сих пор лечение медикаментозного ТЭН включало антисептические средства и введение большого количества жидкостей. Оценка больших доз глюкокортикоидов противоречива.

В литературе имеется единственное описание успешного лечения этого состояния путем заменного переливания плазмы. Авторы приводят результаты плазмафереза у 5 наблюдавшихся ими больных (3 мужчин, 2 женщины) с медикаментозным ТЭН (см. таблицу).

Клиническая характеристика больных
с медикаментозным ТЭН

Пол	Возраст (годы)	Год лечения	Препарат, вызвавший осложнение	Глюкокортикоид (большие дозы)	Длительность госпитализации (дни)	Количество плазмаферезов	Исход
Жен.	18	1980	Сульфаниламид	Преднизон	58	2	Выздоровление
Муж.	65	1982	"	Преднизолон	14	2	"
Муж.	27	1983	Пиразолон	"	31	2	"
Жен.	37	1983	Диклофенак натрий	"	21	1	"
Жен.	28	1984	Сульфаниламид	"	28	3	"

У I больного плазмаферез удалось провести на 9-й день госпитализации. Состояние его значительно улучшилось после переливания 3 л плазмы. Повторное переливание было осуществлено на следующий день. У 2 больных плазмаферез проведен в первые 2 дня госпитализации. У I больного состояние резко улучшилось после первой процедуры и повторного плазмафереза не потребовалось. На фоне плазмафереза I больной получал эритромицина этилсукцинат, 3 больных — цефалоспорины, I больной — тетрациклины для профилактики суперинфекции. Ни у одного больного после начала лечения не появилось новых повреждений. Побочных эффектов плазмафереза не отмечено.

По данным разных исследователей, частота летальных исходов при этом осложнении лекарственной терапии колеблется от 37 до 50%. Небольшое количество наблюдений не позволяет авторам прийти к окончательному выводу. Однако полученные ими результаты свидетельствуют об эффективности примененного метода лечения.

Патогенез ТЭН неизвестен. У каждого больного в процесс могут вовлекаться различные механизмы. Предполагается участие иммунных механизмов. Выдвигается теория, согласно которой эксфолиацию вызывают лимфотоксины.

Не уточнены еще механизмы положительного влияния при ТЭН плазмафереза. В результате процедуры удаляются излишки лекарства, их метаболиты, цитотоксические антитела или цитотоксические медиаторы. Полагают, что при плазмаферезе скорее выводятся токсины, чем антитела, так как заменное переливание плазмы при некоторых заболеваниях, протекающих с образованием патологических антител, вызывает реактивную продукцию антител. Это могло бы ухудшить течение ТЭН у наблюдавшихся авторами больных, однако такого ухудшения не наблюдалось.

Авторы считают, что в медицинских центрах, в которых доступно проведение плазмафереза, следует провести контролируемое исследование эффективности этого метода лечения больных ТЭН. Библиография: II названий. — реф. И.С т а н -
к о в с к а я

ВСЕСОЮЗ
МЕДИЦИН

Л

Издаётся с 19

76(2668).
СИНДРОМ
Abbott R.
Syndrome.
47-51 (англ.)

Впервые описана на нейролептическом фоне в 1959 г. До недавнего времени считалось, что частота возникновения этого синдрома описана в 60 случаях до 61 года. В 80%

Министерство здравоохранения СССР
ВСЕСОЮЗНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
МЕДИЦИНСКОЙ И МЕДИКО-ТЕХНИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Экспресс-информация

Выпуск 12

Москва 1986

Издаётся с 1968 г.

Выходит ежемесячно

76(2668). ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Abbott R.J., Loizou L.A. Neuroleptic Malignant
Syndrome. — Brit. J. Psychiat., 1986, 148, 1,
47-51 (англ.)

Впервые необычная реакция повышенной чувстви-
тельности на нейролептики, известная в последующем как зло-
качественный нейролептический синдром (ЗНС), была опи-
сана в 1959 г.

До недавнего времени не было специфического лечения
ЗНС, что приводило к высокой смертности (около 20%).

Частота возникновения ЗНС неизвестна, так как не
проводилось исследований на больших сериях. В литерату-
ре описано 60 случаев ЗНС у больных в возрасте от 3 лет
до 61 года. В 80% случаев осложнения развиваются у лиц

моложе 40 лет. Патология чаще наблюдается у мужчин (2:1). Согласно данным некоторых исследователей, частота возникновения ЗНС составляет 0,5-1%. По данным других специалистов, у 425 больных, принимавших галоперидол в комбинации с литием, ЗНС не возникло. Считают, что ЗНС представляет собой реакцию идиосинкразии на прием нейролептика в терапевтической дозе. Это позволяет предположить, что появление реакции обусловлено критической дозой препарата у предрасположенных людей. Симптомы осложнения могут появиться через несколько дней и недель. Клиническая симптоматика прогрессирует в течение 24-72 ч. Обратное развитие симптомов происходит в течение 5-10 дней при приеме препаратов внутрь и в течение 10-21 дня - после применения длительно действующих фенотиазинов. Имеются данные о том, что обратное развитие клинических симптомов совпадает со снижением концентрации в моче продуктов распада некоторых нейролептиков. Повторное применение у больного того же нейролептика после выздоровления не всегда приводит к возврату симптомов, что дает основание думать об участии каких-то других механизмов в развитии ЗНС, кроме самого нейролептика.

Возникновение ЗНС наблюдали после применения различных нейролептиков как при монотерапии, так и в комбинации их с другими лекарствами - литием и трициклическими антидепрессантами. Развитие этого синдрома зарегистрировано после приема дофаминистощающих средств, таких, как тетрабеназин и альфа-метилтирозин. ЗНС не является специфическим для больных с психическими заболеваниями.

ЗНС может возникнуть вследствие отмены леводопа и амантадина, которые усиливают центральную дофаминергическую нейротрансмиссию. Высказывается предположение, что органические заболевания мозга могут служить предрасполагающим фактором, так как у 11 из 60 больных с ЗНС было или повреждение мозга, или злоупотребление алкоголем или лекарствами до лечения нейролептиками.

Главные клинические проявления ЗНС - высокая температура и мышечная ригидность.

Наблюдения. Больная 26 лет госпитализирована по поводу острых психических расстройств. За 4 дня до поступления в клинику у нее появились беспокойство, ажитация, бессонница, развились зрительные и слуховые галлюцинации. При поступлении больная дезориентирована в пространстве и времени, речь бессвязная, не сознает своего состояния. Какой-либо очаговой неврологической симптоматики при обследовании не выявлено. Из анамнеза сведений о наличии системного заболевания или о злоупотреблении алкоголем не получено. Первоначальный диагноз: функциональный психоз, связанный с острым эмоциональным стрессом. Проводилось лечение лоразепамом по 2,5 мг 3 раза в день, темазепамом 20 мг на ночь и хлорпромазином 100 мг внутримышечно в течение 5 дней. После введения третьей дозы хлорпромазина у больной поднялась температура до 38°C , возникла сонливость. Тонус конечностей на этой стадии был нормальный. СОЭ 35 мм в час, сканограмма мозга и состав спинномозговой жидкости нормальные. На ЭЭГ диффузные смешанные медленные и быстрые ритмы. Хлорпромазин был отменен. Спустя 4 дня температура тела повысилась до $39,5^{\circ}\text{C}$, появились потливость, тахикардия (120 ударов в минуту) и тахипноэ. Состояние больной ухудшалось. Было налажено питание через носовую катетер, мочу спускали катетером. Появились хореоформные движения лица. Начато лечение кататонии, применено два сеанса электросудорожной терапии. После второго сеанса больная стала понимать команды и ходить с посторонней помощью. Назначены хлорпромазин внутрь ежедневно в течение 3 дней и трифлуоперазин 10 мг в день в течение последующих 5 дней. Состояние больной вновь ухудшилось, повысилась температура, больная стала молчаливой, появились выраженная генерализованная ригидность и билатеральное расходящееся косоглазие, вялость рефлексов и длительные хореоформные движения конечностей. При обследовании патологические изменения по-прежнему были только на ЭЭГ. Кроме того, в крови обнаружен нейтрофильный лейкоцитоз и повышение активности печеночных трансаминаз. Проводилось лечение

проциклидином и охлаждением. Нейролептики были отменены. В последующие 4 дня у больной наблюдались выраженная брадикинезия и ригидность, непроизвольные хореоформные движения и в дальнейшем развилась кататоническая поза. Однако уровень сознания и реакций повысился, температура тела нормализовалась. Постепенно состояние больной полностью нормализовалось. Спустя 14 мес состояние больной было хорошим, медикаменты не применялись.

В приведенном наблюдении у больной были признаки экстрапирамидной ригидности пластического типа, возникшей при ЗНС. Наблюдаемые при этом брадикинезия, стривистые непроизвольные движения часто бывают при этих условиях. Кататония стала преобладать при развернутой картине осложнения вместе с задержкой речи и появлением позы, быстро снизился уровень сознания. У больной не было застойных явлений в легких, которые, по данным некоторых исследователей, считаются одним из главных признаков ЗНС.

Диагноз ЗНС был поставлен на основе клинических проявлений. При лабораторных исследованиях выявлялись вторичные неспецифические изменения.

Полагают, что у больных с повышением температуры и принимающих нейролептики при проведении дифференциальной диагностики следует иметь в виду возможность возникновения ЗНС. При этом должны быть исключены инфекции ЦНС, такие, как энцефалит, менингит или столбняк, некоторые экстрапирамидные нарушения (тяжелая болезнь Паркинсона и ригидная форма хореи Гентингтона). Акинетический мутизм и другая патология вследствие поражения более высоких центров или мозгового ствола должны быть исключены при тщательном неврологическом исследовании. Следует исключить и другие состояния, ведущие к развитию кататонии.

Труднее исключаются более редкие расстройства, ведущие к развитию гиперпирексии с разной степенью гипертермии.

За много лет до применения нейролептиков описана летальная кататония Stauder. Клинически это состояние не-

отлично от ЗНС. При вскрытии выявляются отдельные мелкие кровоизлияния в гипоталамусе и гипофизе.

Злокачественная гиперпирексия представляет собой реакцию гиперчувствительности, развивающуюся у генетически предрасположенных лиц, подвергшихся воздействию некоторых анестетиков. В основе патологии лежат изменения мышц. Состояние характеризуется развитием интенсивного мышечного спазма и гиперпирексии в течение нескольких минут при введении анестетика. Такую реакцию можно часто выявить в семейном анамнезе больного. Смертность составляет 70%. Связь между злокачественной гиперпирексией и ЗНС достоверно не установлена, однако имеются данные, согласно которым ткань поперечнополосатых мышц больного, перенесшего ЗНС, специфически реагирует *in vitro* на воздействие галотана, что можно использовать для диагностики повышенной чувствительности к злокачественной гиперпирексии.

Известно, что фенотиазины могут снижать температуру тела и что гипотермия может быть осложнением их применения. Они нашли применение в лечении угрожающей жизни гиперпирексии при тепловом ударе. Механизм их терморегулирующего действия у человека не выяснен. Предполагают, что может существовать комбинация некоторых факторов, способствующих индивидуальной чувствительности к ЗНС. Так, показано, что в момент начала терапии фенотиазином у больного часто имеются истощение и дегидратация.

Высказывают мнение, что мышечная ригидность и гиперпирексия могут возникать вследствие центрального либо периферического действия препаратов на скелетные мышцы. При злокачественной гиперпирексии, при которой первично поражены мышцы, чрезмерный спазм мышц достаточен, чтобы вызвать резкое повышение температуры тела. Подобный механизм рассматривается и в отношении ЗНС. В качестве подтверждения этого положения проводятся гистологические исследования биоптата ткани мышц. В пользу рассматриваемого механизма свидетельствует также эффект дантролена — вещества, действующего на периферические скелетные мышцы, которое вызы-

ет их быстрое расслабление у больных со ЗНС и соответствующее падение температуры тела от 42°C до нормальной. В одной из работ сообщается, что дантролен нормализовал температуру тела в течение 12 ч; снижение активности креатининфосфокиназы наблюдалось в течение 48 ч. Однако у больного оставались ригидность, общий тремор и ступорозное состояние до тех пор, пока не был применен бромкриптин — центрально действующий агонист дофаминовых рецепторов.

Ряд исследователей считают, что пирексия и ригидность имеют центральное происхождение.

До недавнего времени при ЗНС применяли лишь лекарства для профилактики осложнений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем. При малейшем подозрении на ЗНС немедленно отменяли нейролептики, проводили всевозможные мероприятия по снижению температуры тела, посредством искусственной вентиляции поддерживали дыхание и для предупреждения вторичной инфекции использовали антибиотики. Описано применение почечного диализа у больного со вторичной острой почечной недостаточностью вследствие выраженного рабдомиолиза. Применение антихолинергических средств считается неэффективным. Электросудорожная терапия оказалась неэффективной у 2 больных, у одного из которых во время процедуры произошла остановка сердца. В последнее время появились сообщения о двух методах лечения, которые могут дополнять друг друга. Амантадин и бромкриптин в суточной дозе 60 мг снижали мышечный тонус и повышали уровень сознания. Одновременное применение дантролена (10 мг/кг) также вызывало снижение мышечного тонуса вследствие периферического действия препарата. Считают, что наиболее эффективным методом лечения ЗНС является комбинированное применение бромкриптина и дантролена. Библиография: 44 названия. — реф. И.С т а н к о в с к а я

77(2669). РАНИТИДИН И АГРАНУЛОЦИТОЗ

Shields L.I., Files J.A., Doll D.C., Greenberg B.R.
Ranitidine and Agranulocytosis. - Ann. intern. Med.,
1986, 104, 1, 128-129 (англ.)

1051-4

Антагонист H_2 -рецепторов ранитидина гидрохлорид широко применяется для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта. В то время как описаны серьезные гематологические осложнения терапии циметидином, в литературе не имеется ни одного описания документированного случая агранулоцитоза вследствие лечения ранитидином. Авторы приводят собственное наблюдение, касающееся гематологического осложнения терапии ранитидином. Больной 53 лет был госпитализирован по поводу лейкопении и повышения температуры, болей в горле и диарей, продолжающихся в течение недели. За месяц до госпитализации больному начали терапию ранитидином по 150 мг 2 раза в день по поводу дуоденита. Количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула в то время были нормальными. При поступлении в клинику у больного была температура $38,9^{\circ}C$. Гемограмма свидетельствовала о наличии агранулоцитоза. Исследования биоптата ткани костного мозга выявили выраженное уменьшение содержания предшественников гранулоцитов с нормальным эритроцитарным ростом, эозинофилию. Был поставлен диагноз лекарственного агранулоцитоза. Терапию ранитидином прекратили. Начато лечение антибиотиками широкого спектра действия, которое продолжалось 3 дня. Симптомы осложнения исчезли, больной был выписан на 12-й день. Повторный анализ крови, проведенный через месяц после выписки, был нормальным.

В приведенном наблюдении агранулоцитоз был причинно связан с применением ранитидина. Агранулоцитоз развился спустя месяц от начала терапии ранитидином, и количество нейтрофилов восстановилось через 2 нед после его отмены. В литературе описан один случай обратимой нейтропении, обусловленной терапией ранитидином. Кроме того, имеется работа, авторы которой наблюдали панцитопению у больного,

получавшего ранитидин, однако точная связь осложнения с применением ранитидина не была установлена, так как одновременно применялись и другие лекарства. Допускается существование нескольких механизмов развития патологии. В наблюдении авторов наличие эозинофилии позволяет предположить развитие реакции повышенной чувствительности или реакции идиосинкразии. Другим механизмом может быть прямое токсическое действие ранитидина на клетки-предшественники гранулоцитов.

В заключение подчеркивается необходимость помнить о возможности возникновения этого тяжелого осложнения в процессе терапии ранитидином. Библиография: 5 названий. -
реф. И.С т а н к о в а я

78(2670). ЭНТЕРОКОЛИТ, ВЫЗВАННЫЙ ПРЕПАРАТАМИ
ЗОЛОТА

Jackson C.W., Naboubi N.Y., Whorwell P.J., Schofield P.F. Gold Induced Enterocolitis. - Gut, 1986, 27, 4, 452-456 (англ.)

Для лечения ряда заболеваний, в том числе ревматоидного артрита и красной волчанки, в течение нескольких десятилетий применяются препараты золота. Первый случай колита, вызванного препаратами золота, был описан спустя 9 лет от начала их применения. С тех пор описано 26 случаев подобной лекарственной патологии. Как свидетельствуют данные разных публикаций, подобная реакция чаще наблюдается у женщин (6 : 1). В патологический процесс может вовлекаться любая часть желудочно-кишечного тракта. Гистологически на ранних стадиях могут обнаруживаться переходящие эозинофильные инфильтраты. Хотя общая смертность при этой патологии составляет 26%, среди 12 больных, зарегистрированных с 1979 г., смертельных исходов не отмечено.

Осложнение обычно возникает относительно быстро после

начала терапии препаратами золота. Почти во всех известных случаях симптомы развивались в первые 10 нед от начала терапии препаратами золота в дозе менее 500 мг. Предполагают, что в основе патологии лежит реакция гиперчувствительности.

Для купирования реакции рекомендуются разные способы терапии. 22 больных получали кортикостероиды. Все летальные исходы осложнения (13) отмечены в этой группе больных.

По мнению авторов, летальные исходы скорее отражают тяжесть энтероколита, чем отрицательное влияние терапии, и все же лечение стероидами считается малоэффективным. Описывается собственное наблюдение авторов. Больная 34 лет была госпитализирована по поводу диареи, продолжающейся 3 нед. За несколько лет до этого у нее был диагностирован ревматоидный артрит, подтвержденный серологически. Проводилось лечение нестероидными противовоспалительными средствами и хлорохином. Четыре года назад в связи с ухудшением состояния было решено провести лечение путем внутримышечных инъекций ауротиомалата натрия. Через 24 ч после введения начальной дозы 10 мг у больной появились зуд, боль в горле и высыпания на шее. Эти симптомы исчезли через несколько дней, и спустя неделю больная получила вторую дозу (10 мг). Через неделю введено еще 50 мг препарата. На следующий день после инъекции повысилась температура тела, появились боли в горле, рвота и диарея, усилившаяся в последующие 3 нед. При поступлении в клинику больная была обезвожена, температура 38°C , пульс 120 ударов в минуту. В периферической крови отмечалась небольшая эозинофилия. В сыворотке крови снижено содержание калия. При бактериологическом исследовании испражнений патогенных возбудителей не найдено. При колоноскопии обнаружен тотальный геморрагический колит. Несмотря на лечение, включавшее введение жидкостей, глюкозы и электролитов, преднизолона по 60 мг ежедневно, применение метронидазола, состояние больной продолжало прогрессивно ухудшаться. Произведена лапаротомия, при которой обнаружено некоторое утолщение стенки толстого кишечника.

Увеличенными оказались мезентериальные узлы. При вскрытии поперечной ободочной кишки выявлены утолщения и бархатистость ее слизистой оболочки. Из этой области был взят биоптат. Решено произвести илеостомию, чтобы удалить наиболее пораженную часть кишки. После операции состояние больной быстро улучшилось, диарея прекратилась.

При гистологическом исследовании биопсийного материала выявлено поверхностное изъязвление слизистой оболочки, более глубокие слои отечны, содержат умеренное количество воспалительных клеток. В криптах обнаружены абсцессы.

Представленное авторами наблюдения является еще одним описанием редкого осложнения терапии препаратами золота. О его возникновении необходимо помнить в случаях, когда развивается характерная клиническая картина и другие воспалительные заболевания кишечника исключены. Следует также иметь в виду возможность осложнения при наличии эозинофилии и эндоскопических симптомов, таких, как петехии (без слизи или гноя). Еще одним признаком лекарственного осложнения может быть отсутствие терапевтического эффекта глюкокортикоидов. Роль хирургического вмешательства дискутабельна. Библиография: 24 названия. — реф. И.С т а н -
к о в с к а я

Предметный указатель
за 1986 г.

А

- Агранулоцитоз 77(12)х)
- вызванный норамидопирином 18(3)
- медикаментозного происхождения 52(7)
Азатиоприн 40(6)
Аклофенак 72(11)
Аллергия медикаментозная, диагностика ее 71(11)
Аллопуринол 13(2), 72(11)
- побочное действие его у детей 61(8)
Алоэ 40(6)
Альфа-интерферон в лечении рака 29(4)
Альфа-метилдофа 31(4)
Альфа-метил-паратирозин 62(9)
Альфа-метилтирозин 76(12)
Амантадин 62(9), 76(12)
Аметоксин гидрохлорид (диамин), побочное действие его
в офтальмологии 2(1)
Амикацин 52(7)
Амилорид 40(6)
Аминазин 41(6)
Аминептин 31(4)
Аминогликозиды 32(5), 41(6), 61(8)
Амиодарон 22(4), 50(7), 63(9), 64(9)
- побочное действие его 19(3)
Амиодароновый гипертиреоз 19(3)
Ампициллин 72(11)
- побочное действие его у детей 61(8)
Амфотерицин В 32(5)
Анаболические стероиды 51(7)
Андрогены 51(7)

х) Первая цифра - номер реферата, цифра в скобках -
номер выпуска.

Анемия апластическая 48(7)
 - - вызванная внутривенным применением фенитоина и ли-
 докаина 6(I)
 - гемолитическая иммунная, связанная с терапией пробене-
 цидом 28(4)
 Анестетики ингаляционные 32(5)
 Аноректические средства 40(6)
 Антациды 40(6)
 Антибиотики I3(2), 75(II)
 Антигистаминные средства 40(6)
 Антидепрессанты трициклические 76(I2)
 Антидиарейные средства 40(6)
 Антикоагулянты I3(2)
 Антиконвульсанты 46(7)
 Антимикробные средства 40(6)
 Антиядерные антитела, индуцированные медикаментами
 3I(4)
 Антиперинуклеарные антитела, индуцированные медикаментами
 3I(4)
 Антитела антиядерные, индуцированные медикаментами
 3I(4)
 - антиперинуклеарные, индуцированные медикаментами 3I(4)
 Антихолинергические средства 40(6)
 Антрахиноны 40(6)
 Анузол 40(6)
 Апластическая анемия 48(7)
 - - вызванная внутривенным применением фенитоина и лидо-
 каина 6(I)
 Артрит ревматоидный 74(II)
 Артропатия 45(6)
 Асептический менингит 9(2)
 Атропин 40(6)
 - побочное действие его в офтальмологии 2(I)
 - системное действие его при глаукоме I(I)
 Ауриотомалат натрия 78(I2)
 Ацебутолол 2I(4)

Ацетазоламид 65(9)
- побочное действие его в офтальмологии 2(I)
Ацетилсалициловая кислота II(2), I2(2), I3(2), 53(7),
72(II)
Ацетогексамид 66(9)
Ацидоз метаболический выраженный, вызванный ацетазоламидом
65(9)

Б

Бактрим I3(2)
Банк данных о взаимодействии лекарств компьютерный 32(5)
Барбитураты I3(2), 40(6), 46(7), 75(II)
- побочное действие их в офтальмологии 2(I)
- - - - у детей 6I(8)
Бекозим 52(7)
Белладонна, побочное действие ее в офтальмологии 2(I)
Бензодиазепины 40(6)
Бензтропина мезилат 39(5)
Беременность, влияние на нее лекарственных препаратов
35(5), 40(6)
Бесплодие, последствия лечения его кломифеном 58(8)
Бета-блокаторы 45(6), 66(9)
Бета-лактамы антибиотики 72(II)
Бецилан 52(7)
Бисакодил 40(6)
Бисульфат 72(II)
Болезнь сердца ишемическая 46(7)
Борная кислота, побочное действие ее у детей 6I(8)
Бром 72(II)
Бромид панкурония 39(5)
Бромкриптин 76(I2)
Бронхоальвеолярное промывание при поражении легких, выз-
ванном нитрофурантоином I5(2)
Бронхоспазм, вызванный малеатом тимолола 20(4)
Буметанид 40(6)
Бутирофеноны 62(9)

В

Васкулиты воспалительные, вызванные медикаментами I3(2)
- связанные с гиперсенсibilизацией медикаментозного происхождения 72(II)

Вены мезентериальные, тромбоз их, связанный с применением эстрогенов 59(8)

Взаимодействие лекарств 57(8)

- исследование его 32(5)

Витадрал 4I(6)

Витамин А, побочное действие его в офтальмологии 2(I)

- D, побочное действие его в офтальмологии 2(I)

Водная интоксикация 4(I)

Волчанка красная системная II(2)

Вольтарен I3(2)

Воспалительные васкулиты, вызванные медикаментами I3(2)

Г

Гавискон 40(6)

Галазепам 40(6)

Галлюцинации зрительные, вызванные токсичностью флекаинида 47(7)

Галоперидол 25(4), 39(5), 62(9), 76(12)

Гемолитическая анемия иммунная, связанная с терапией про-бенецидом 28(4)

Гентамицин 5(I), 32(5), 4I(6), 42(6), 52(7)

- нефротоксичность его 37(5)

- ототоксичность его 37(5)

Гепарин 49(7), 52(7), 60(8)

Гепаринат натрия 3I(4)

Гепатит, вызванный салицилатами I2(2)

Гепатотоксичность сулиндака 54(7)

Гидантоин I3(2), 75(II)

Гидралазин I3(2), 72(II)

Гидроксизин 43(6)

Гидроксихинолина галогенизированные производные, побочное действие их в офтальмологии 2(I)

Гипергликемия, связанная с терапией клонидином 70(10)
Гиперсенситбилизация к ацebutололу 21(4)
- - медикаментам 72(II)
Гипертиреоз амиодароновый 19(3)
Гипертонус маточный, вызванный окситоцином 38(5)
Гиперчувствительные реакции острого на парацетамол 55(8)
Гипогликемия, вызванная дизопирамидом 23(4)
- - препаратами сульфанилмочевин тяжелой 66(9)
Гипонатриемия, вызванная окситоцином 3(I), 4(I).
Глаукома I(I)
Глибенкламид 66(9)
Глиборнурид 66(9)
Гликлазид 66(9)
Гликопирролат 40(6)
Глипизид 66(9)
Глюкокортикоиды 78(12)
- побочное действие их у детей 61(8)
Гоматропин, побочное действие его в офтальмологии 2(I)
Гормон роста человека, извлеченный из гипофиза 17(3)
Гормональные контрацептивы 51(7)
Гризеофульвин 13(2), 72(II)
Гуанетидин 72(II)

Д

Дантролен 62(9), 76(12)
Дантрон 40(6)
Дексаметазон 19(3)
- побочное действие его в офтальмологии 2(I)
Декстран 72(II)
Декстропропоксибен 74(II)
Диазепам 39(5), 40(6), 62(9)
Дибутамин 40(6)
Дигидантин 13(2), 72(II)
Дигиталис, побочное действие его в офтальмологии 2(I)
- - - у детей 61(8)
Дизартрия, вызванная токсичностью флекаинида 47(7)

Лизопирамид 23(4)
Лизопропифторфосфат (ДФФ), побочное действие его в
офтальмологии 2(I)
Линаин, побочное действие его в офтальмологии 2(I)
Диклофенак 3I(4)
- натрий 75(II)
Дикумарины 66(9)
Димангидринат 40(6)
Дисульфирам 72(II)
Диуретические средства 40(6)
Дифенгидрамин 40(6), 72(II)
Дицикломин 40(6)
Диэтилнитрозамин 5I(7)
Диэтилстильбэстрол 5I(7), 59(8)
Добитрекс 52(7)
Добутамин (добитрекс) 52(7)
Докузат натрия 40(6)
Доннатал 40(6)
D -пеницилламин 3I(4)

Ж

Желудочно-кишечные препараты, применение их во время
беременности и лактации 40(6)

З

Заболевания легких, вызванные сульфасалазином 27(4)
Злокачественный нейролептический синдром 39(5), 62(9),
76(II)
Золота препараты 78(II)
- - побочное действие их в офтальмологии 2(I)
Зрительные галлюцинации, вызванные токсичностью флекаинида
47(7)

И

Ибупрофен 53(7)
Идоксуридин, побочное действие его в офтальмологии
2(I)
Изобруфен 72(II)

Изониазид 3I(4)

- побочное действие его в офтальмологии 2(I)

Изъязвление тонкой кишки медикаментозного происхождения
74(II)

Имипрамин 39(5)

- побочное действие его в офтальмологии 2(I)

Иммунная гемолитическая анемия, связанная с терапией про-
бенацидом 28(4)

- тромбоцитопения 29(4)

Иммунодепрессанты 40(6)

Ингибиторы моноаминоксидазы 66(9)

Индапамид 3I(4)

Индометацин 53(7), 72(II), 74(II)

- побочное действие его в офтальмологии 2(I)

Индоцид I3(2)

Инсулин 52(7)

Интерстициальная пневмония, вызванная амиодароном 50(7)

Интонсикация водная 4(I)

Иодиды I3(2)

Ипрониазид 72(II)

Ишемическая болезнь сердца 46(7)

К

Калийсберегающие диуретики 40(6)

Калия йодид 72(II)

Кальципарин I3(2)

Кальцитонин синтетический, побочное действие его при
разных формах введения 24(4)

Камиллодерм 4I(6)

Каопектат 40(6)

Карбамазепин 46(7), 72(II)

Карбенициллин 32(5)

Карбидофа 62(9)

Карбутамид 66(9)

Карцинома простаты, последствия лечения ее эстрогенами
59(8)

Каскара 40(6)
 Касторовое масло 40(6)
 Кетоназол, побочное действие его 16(3)
 Кетопрофен 53(7)
 - угрожающее жизни взаимодействие его с метотрексатом 57(8)
 Кефандол 52(7)
 Кислота ацетилсалициловая 11(2), 12(2), 13(2), 53(7), 72(11)
 - борная, побочное действие ее у детей 61(8)
 - мефанамовая 53(7), 72(11)
 - пипемидиновая 67(9)
 - ретиноевая 30(4)
 - хенодеоксихолиновая 40(6)
 Кишка тонкая, изъязвления ее 74(11)
 Клафоран 52(7)
 Клеточная опухоль яичка после лечения бесплодия кломифеном 58(8)
 Клиндамицин 13(2)
 Кломатацин 31(4)
 Кломифен 58(8)
 Клонидин 70(10)
 Клофибрат 66(9)
 Кодеин 13(2)
 Кожа, некроз ее, вызванный гентамицином 5(1)
 - поражения ее 42(6)
 Кояин гидрохлорид, побочное действие его в офтальмологии 2(1)
 Колистин (колимицин) 52(7)
 Колит некротический, вызванный нейролептиками 25(4)
 Колхицин 72(11)
 Компьютерный банк данных о взаимодействии лекарств 32(5)
 Контрацептивы гормональные 51(7)
 - оральные 13(2), 51(7), 59(8)
 - - побочное действие их в офтальмологии 2(1)

Кортикостероиды 40(6)

- побочное действие их в офтальмологии 2(I)

Котримоксазол 72(II)

Крейтцфельда-Якоба синдром 17(3)

Кризис судорожные, вызванные метронидазолом 26(4)

Кровь, нарушения ее свертываемости, вызванные цефалоспори-
нами 7(I)

Кумарин 13(2)

Д

Лаксативы 40(6)

Лактация, влияние на нее лекарственных препаратов 40(6)

Лактулоза 40(6)

Лароскорбин 52(7)

Левамизол 13(2), 72(II)

Леводопа 31(4), 62(9), 76(12)

Левопед 52(7)

Легкие, влияние на них амиодарона 64(9)

- поражения их, вызванные гиперсенситизацией и ацебуто-
лолу 21(4)

- - - - - нитрофурантоином 15(2)

- - - - - сульфасалазином 27(4)

Легочная эозинофилия медикаментозного происхождения 73(II)

Лейкоз острый 48(7)

Либракс 40(6)

Лидокаин 6(I)

Литий 25(4), 62(9), 76(12)

Лихорадка ревматоидная 12(2)

Ломотил 40(6)

Лоперамид 40(6)

Лоразепам 76(12)

Лумбальная миелография с применением метризамида, побочное
действие ее 9(2)

М

Магнезиальное молоко 40(6)

Малеат тимолола, побочное действие его 20(4)

Масло(а) касторовое 40(6)
- минеральные 40(6)
Маточный гипертонус, вызванный окситоцином 38(5)
Медикаментозная аллергия, диагностика ее 71(II)
Мезентериальные вены, тромбоз их, связанный с применением эстрогенов 59(8)
Меклизин 40(6)
Мелфалан 13(2), 72(II)
Менингит асептический 9(2)
Метаболический ацидоз выраженный, вызванный ацетазоламидом 65(9)
Металлы тяжелые, побочное действие их в офтальмологии 2(I)
Метамуцил 40(6)
Метиловый спирт, побочное действие его в офтальмологии 2(I)
Метоклопрамид 40(6), 68(10)
- усиления его действия гидроксизином 43(6)
Метопролол 45(6)
Метотрексат, побочное действие его у детей 61(8)
- угрожающее жизни взаимодействие его с метопрофеном 57(8)
Метризамид 9(2)
Матронидазол 26(4), 40(6), 52(7), 78(12)
Мефенамовая кислота 53(7), 72(II)
Миелография лумбальная с применением метризамиды, побочное действие ее 9(2)
Минеральные масла 40(6)
Миноксидил 33(5)
Митрамицин 8(1)
Мозжечковый синдром, вызванный матронидазолом 26(4)
Моксалатан 7(1)
Молоко магниевое 40(6)
Н
Надпочечниковая недостаточность острая, связанная с гепарином 49(7)

Напрозин 13(2)

Напроксен 53(7), 72(II), 74(II)

Натрий тиомалат золота 74(II)

Неврологические осложнения, вызванные амиодароном 22(4)

Недостаточность надпочечниковая острая, связанная с гепарином 49(7)

- печени фатальная, связанная с терапией амиодароном 63(9)

- печеночно-почечная острая при лечении митрамицином 8(I)

- почечная, вызванная нестероидными противовоспалительными препаратами 53(7)

Нейролептики, побочное действие их 25(4), 39(5), 62(9), 76(II)

Нейролептический синдром злокачественный 39(5), 62(9), 76(II)

Некроз кожи, вызванный гентамицином 5(I)

Некролиз токсический эпидермальный тяжелый лекарственный 75(II)

Некротический колит, вызванный нейролептиками 25(4)

Неомицин 32(5), 41(6), 42(6)

- сульфат, побочное действие его в офтальмологии 2(I)

Неостигмин, побочное действие его в офтальмологии 2(I)

Нестероидные противовоспалительные препараты 13(2), 36(5), 53(7), 74(II), 75(II), 78(II)

Нефротическая протеинурия, связанная с терапией влонамином 70(II)

Нитраты, побочное действие их в офтальмологии 2(I)

Нитрофурантоин 15(2), 31(4), 56(8)

Нозина 25(4)

Норамидопирин 18(3), 31(4)

О

Оксазепам 40(6)

Окситоцин 3(I), 4(I)

- влияние его на матку 38(5)

- - - - плод 38(5)

Опухоли печени, связанные с терапией гормональными контрацептивами 51(7)

- яичка клеточные после лечения бесплодия кломифеном 58(8)

Оральные контрацептивы 2(1), 13(2), 59(8)

Острый(ая) лейкоз 48(7)

- надпочечниковая недостаточность, связанная с гепарином 49(7)

- панкреатит, связанный с триметоприм-сульфаметоксазолом 69(10)

- перемежающаяся порфирия, обострение ее при лечении пипемидиновой кислотой 67(9)

- сывороточная болезнь 72(II)

Ототоксические осложнения, вызванные аминогликозидами 41(6), 42(6)

II

Панкреатит острый, связанный с триметоприм-сульфаметоксазолом 69(10)

Панкуроний 39(5), 62(9)

Панкурония бромид (павулон) 52(7)

Парафенилендиамин, побочное действие его в офтальмологии 2(1)

Парацетамол 55(8)

Парегория 40(6)

ПАСК, побочное действие его в офтальмологии 2(1)

Пеницилламин 13(2), 40(6), 72(II), 74(II)

Пенициллин 2(1), 13(2), 73(II)

- побочное действие его в офтальмологии 2(1)

- - - -у детей 61(8)

- G, побочное действие его 10(2), 72(II)

Пепто-бисмол 40(6)

Перемежающаяся порфирия острая, обострение ее при лечении пипемидиновой кислотой 67(9)

Перикардит, вызванный миноциклином 33(5)

Петлевые диуретики 40(6)

Печеночно-почечная недостаточность острая при лечении
митрамицином 8(I)

Печень, опухоли ее, связанные с терапией гормональными
контрацептивами 5I(7)

- поражения ее у беременных, вызванные введением тербута-
лина 35(5)

- фатальная недостаточность ее, связанная с терапией амио-
дароном 63(9)

Пилокарпин гидрохлорид, побочное действие его в офтальмо-
логии 2(I)

Пипемидиновая кислота 67(9)

Пиразол, побочное действие его у детей 6I(8)

Пиразолон 75(II)

- побочное действие его у детей 6I(8)

Пироксикам 53(7)

Плазмаферез при лекарственном токсическом эпидермальном
некролизе 75(II)

Плод, нарушения его жизнедеятельности, вызванные оксито-
цином 38(5)

Пневмония интерстициальная, вызванная амиодароном 50(7)

Полиаденопатии 72(II)

Поливитамины 72(II)

Полиневрит, вызванный метронидазолом 26(4)

Полиэстрадиола фосфат 59(8)

Поражения кожи термические, ототоксический риск лечения
их неомицином 42(6)

- легких, вызванные гиперсенситизацией к ацебутололу
2I(4)

- - - нитрофурантоином 15(2)

- печени у беременной, вызванные введением тербуталина
35(5)

Порфирия перемежающаяся острая, обострение ее при лечении
пипемидиновой кислотой 67(9)

Почечная недостаточность, вызванная нестероидными противо-
воспалительными препаратами 53(7)

Прамоксин 40(6)
Преднизолон 41(6), 74(II), 75(II), 78(12)
Преднизон 75(II)
Преждевременные роды 35(5)
Препараты золота 78(12)
- Н 40(6)
Припадки, вызванные инъекцией прокаинновой соли пенициллина G 10(2)
Пробенецид 28(4)
Прогестагены 51(7)
Прокаинамид 13(2), 31(4)
Прокаинновая соль пенициллина G, побочное действие ее 10(2)
Прометазин 40(6)
Промывание бронхоальвеолярное 15(2)
Пропантелин 40(6)
Пропилтиоурацил 72(II)
Простата, последствия лечения ее карциномы эстрогенами 59(8)
Протеинурия нефротическая, связанная с терапией клонидином 70(10)
Противовоспалительные препараты нестероидные 13(2), 36(5), 53(7), 74(II), 75(II), 78(12)
Противорвотные средства 40(6)
Противоязвенные препараты 40(6)
Прохлорперазин 40(6), 62(9)
Психоз, вызванный инъекцией прокаинновой соли пенициллина G 10(2)
Пурпура ревматоидная 72(II)
Р
Рак 29(4)
Ранитидин 14(2), 40(6), 44(6), 77(12)
Ревматоидный(ая) артрит 74(II)
- лихорадка 12(2)
- пурпура 72(II)
Рейе синдром 11(2)

Ретиноевая кислота 30(4)

Ритодрин 38(5)

Роды преждевременные 35(5)

С

Салицилаты I2(2), I3(2), 66(9)

Свертываемость крови, нарушения ее, вызываемые цефалоспоридами 7(I)

Седативные средства 40(6)

Сенна 40(6)

Сердце, ишемическая болезнь его 46(7)

- тампонада его 33(5)

Синдром злокачественный нейролептический 39(5), 62(9), 76(I2)

- Крейтцфельда-Якоба I7(3)

- мозжечковый, вызванный метронидазолом 26(4)

- Рейе II(2)

Синтетический кальцитонин, побочное действие его при разных формах введения 24(4)

Системная красная волчанка II(2)

Слабительные средства 40(6)

Соли золота I5(2)

- прокаинового пенициллина G, побочное действие их IO(2)

- серебра, побочное действие их в офтальмологии 2(I)

Спазмолитические средства 40(6)

Спиронолактон 40(6), 72(II)

Спирт метиловый, побочное действие его в офтальмологии 2(I)

- этиловый, побочное действие его в офтальмологии 2(I)

Средства для рассасывания камней в желчном пузыре 40(6)

Стероиды анаболические 5I(7)

Стрептомицин, побочное действие его в офтальмологии 2(I)

Судорожные кризы, вызванные метронидазолом 26(4)

Сукралфат 40(6)

Сулиндаи 48(7)

- гепатотоксичность его 54(7)

Сульфадиазин, побочное действие его в офтальмологии
2(I)

Сульфаниламиды 2(I), 13(2), 61(8), 66(9), 72(II), 75(II)

- побочное действие их в офтальмологии 2(I)

- - - - у детей 61(8)

Сульфанилмочевина, препараты ее 66(9)

Сульфасалазин 27(4), 40(6)

Сульфат морфина, побочное действие его 34(5)

Т

Тампонада сердца с летальным исходом как следствие перикардита, вызванного миноксицидом 33(5)

Темазепам 40(6), 76(12)

Теофиллин, побочное действие его у детей 61(8)

Тербуталин 35(5)

Термические поражения кожи, ототоксический риск лечения их неомисином 42(6)

Тетрабеназин 62(9), 76(12)

Тетрациклины 2(I), 61(8), 72(II), 73(II), 75(II)

- побочное действие их в офтальмологии 2(I)

- - - - у детей 61(8)

Тиазиды 13(2), 40(6)

Тикарциллин 32(5)

Тисридазин 62(9)

Тиоурацил 13(2)

Тобрамицин, взаимодействие его с другими препаратами
32(5)

- нефротоксичность его 37(5)

- ототоксичность его 37(5)

Токолитики 38(5)

Токсический эпидермальный некролиз тяжелый лекарственный
75(II)

Толбутамид 66(9)

Тонкая кишка, язвения ее 74(II)

Транквилизаторы 2(I), 40(6), 62(9)

Триамтерен 40(6)

Триметадион 72(II)
Триметобанзамид 40(6)
Триметоприм-сульфаметоксазол 69(10)
Трифлуоперазин 62(9), 76(12)
Трициклические антидепрессанты 76(12)
Тролеандомицин 31(4), 73(II)
Тромбоз мезентериальных вен, связанный с применением
эстрогенов 59(8)
Тромбоцитопения, вызванная гепарином 60(8)
- - ранитидином 44(6)
- иммунная 29(4)
Тяжелые металлы, побочное действие их в офтальмологии
2(I)

Ф

Фармакотерапия в педиатрии 61(8)
Фатальная недостаточность печени, связанная с терапией
амиодароном 63(9)
Фенацетин 61(8), 72(II)
Фенбуфен 53(7), 72(II)
Фенилбутазон 53(7), 66(9), 72(II), 74(II)
Фенилафрин, побочное действие его в офтальмологии 2(I)
Фениндион 31(4)
Фенитоин 6(I), 46(7)
Фенолфталеин 40(6)
Феноперидин 52(7)
Фенопрофен 53(7), 72(II)
Фенотиазины 13(2), 40(6), 72(II), 76(12)
Ферменты поджелудочной железы 40(6)
Физостигмин сульфат, побочное действие его в офтальмоло-
гии 2(I)
Флекаинид, токсичность его 47(7)
Флюфеназин 39(5), 62(9)
Флуразепам 40(6)
Фторбипрофен 53(7)
Фуросемид 13(2), 40(6), 72(II)

X

Хенодеоксихолиновая кислота 40(6)

Хинидин 13(2), 72(II)

Хинин 2(I), 13(2)

Хлорамфеникол 2(I), 42(6), 61(8), 72(II)

- побочное действие его в офтальмологии 2(I)

- - - - у детей 61(8)

Хлордиазепоксид 40(6)

Хлорохин 2(I), 78(12)

- побочное действие его в офтальмологии 2(I)

Хлорпромазин 2(I), 31(4), 39(5), 40(6), 62(9), 76(12)

- побочное действие его в офтальмологии 2(I)

Хлорпропамид 2(I), 13(2), 66(9), 72(II)

- побочное действие его в офтальмологии 2(I)

Хлорталидон 72(II)

Хлортиазид 72(II)

Хлортиазин 59(8)

Холестирамин 40(6)

Хромогликат 13(2), 72(II)

Ц

Цефалоспорины 7(1), 32(5), 61(8), 75(II)

Цефамандол 52(7)

Цефменоксим 7(1)

Цефоперазон 7(1)

Цефотаксим (клафоран) 7(1), 52(7)

Циклофосфамид, побочное действие его у детей 61(8)

Циметидин 13(2), 40(6), 72(II)

Ч

Черепно-мозговые осложнения, вызванные ранитидином
14(2)

Ш

6-меркаптопурин 40(6)

- побочное действие его у детей 61(8)

(I)

2(I)

2(I)

, 62(9), 76(12)

2(I)

(I)

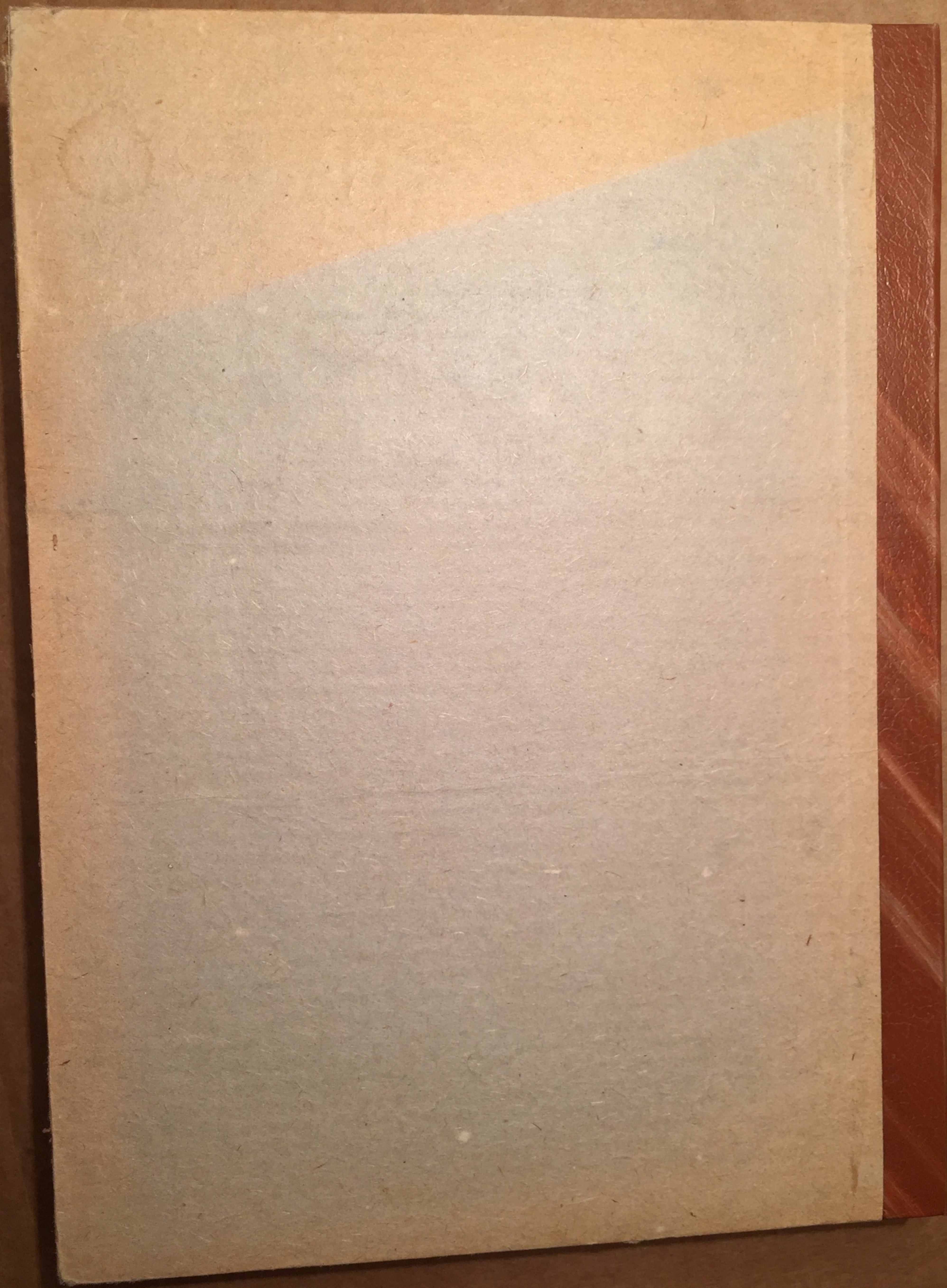
2(I)

(II)

у детей 6I(8)

не ренитидном

(8)



П
Д





THE WALKING DEAD
NEW EPISODE TONIGHT 9/8c

amc

















**ВСЕГДА
не верьте
тому что
кажется,
верьте
ТОЛЬКО
доказательствам.**



Чарльз Диккенс. «Большие надежды» 1861 г.